



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Factores predictivos de reducción de peso y normalización metabólica post cirugía bariátrica

Tesis doctoral presentada por
Guillermo Martínez López


Bajo la dirección de
Francisco Tinahones Madueño

Málaga 2015



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Guillermo Martínez López

 <http://orcid.org/0000-0001-5991-2803>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



Indice

1	Agradecimientos.....	5
2	Introducción.....	6
3	Definiciones	7
3.1	Criterios SEEDO según IMC	7
3.2	Síndrome metabólico	9
4	Epidemiología de la obesidad en el adulto y en la edad pediátrica.....	10
4.1	Epidemiología de la obesidad en EEUU	10
4.1.1	La encuesta NHANES.....	10
4.1.2	Tendencias	10
4.2	Epidemiología de la obesidad en China.....	11
4.3	Epidemiología de la obesidad en la región del mediterráneo.....	11
4.4	Epidemiología de la obesidad en el resto del mundo	12
4.5	Epidemiología de la obesidad en España ..	13
4.5.1	La Encuesta Nacional de Salud	13
4.5.2	Cifras recientes.....	14
4.6	Prevalencia y tendencias de la obesidad infantil..	16
4.6.1	Gradiente norte/sur	16
4.6.2	Definición basada en percentiles.....	17
5	Etiología y Patogenia de la obesidad	19
5.1	Factores prenatales predisponentes.....	19
5.2	Factores ambientales	19
5.2.1	Influencia del estilo de vida	19
5.2.2	La falta de sueño crónica	20
5.2.3	Influencia de la flora intestinal.....	20
5.3	Medicamentos y obesidad	21
5.4	Otras causas de obesidad.....	22
5.4.1	Obesidad de origen neuro-endocrino.....	22
5.4.2	Obesidad de origen genético	22
5.5	Áreas y núcleos cerebrales de los que depende el sistema de control energético.....	25
5.5.1	Sistema de control del apetito	25
5.5.2	Sistema de recompensa dopaminérgico	26
5.6	Adipocitoquinas y péptidos con influencia en la regulación de la nutrición.....	28
5.6.1	Leptina	28
5.6.2	Adiponectina	30
5.6.3	Otros péptidosque intervienen en la regulación de la nutrición	31
5.7	Aspectos neuropsicológicos y neuropsiquiátricos de la obesidad	31
5.7.1	Evaluación psicológica	31
5.7.2	Influencia del temperamento en la obesidad.....	32

5.7.3	Obesidad como variante de adicción?	33
5.7.4	Repercusión de la obesidad en la esfera cognitiva	36
5.8	Obesidad y riesgo de suicidio	36
5.9	Un paradigma integrador	37
6	Condicionantes histórico-socioeconómicos	38
6.1	Posibles causas sistémicas	38
6.2	Factores socioeconómicos y ambientales	39
6.2.1	Modelo económico-productivo y estrés	39
6.2.2	Economía global y cambios del estilo de vida	40
7	Las consecuencias sociales de la obesidad	43
8	Enfermedades asociadas a la obesidad	43
8.1.	Obesidad y cáncer	45
8.2	La obesidad como factor de riesgo cardiovascular	46
8.2.1	Lípidos y obesidad	47
8.2.2	Obesidad e hipertensión	49
8.2.3	Hepatopatía de la obesidad	50
8.2.4	Obesidad y diabetes tipo II	51
8.2.5	Resistencia a la insulina	53
8.3	Ácido úrico y obesidad	53
9	Historia natural y evolución de la obesidad mórbida	55
9.1	Diferentes fenotipos en la obesidad y su fisiopatología	57
9.1.1	El fenotipo de obeso metabólicamente sano	57
9.1.2	El fenotipo de peso normal metabólicamente obeso	60
10	El coste económico de la obesidad	62
11	Tratamiento actual de la obesidad	64
11.1	Tratamiento con dieta y ejercicio de la obesidad	64
11.2	Tratamiento medicamentoso de la obesidad	65
11.3	Tratamiento quirúrgico de la obesidad	66
12	Definición del problema	71
12.1	Cohorte de pacientes	71
12.2	Variables	71
12.3	Metodología de seguimiento	72
12.4	Criterios de inclusión/exclusión	72
12.5	Análisis estadístico	72
13	Hipótesis	74
13.1	Objetivo general	74
13.2	Objetivos específicos	74

14	Resultados.....	75
14.1	Tablas y cuadros de evolución de parámetros antropométricos.....	75
14.2	Gráficos de Insulina, HOMAIR, Leptina, IMC y Adiponectina.....	83
14.3	Tablas de evolución insulina y resistencia a insulina.....	86
14.4	Tablas de lípidos	87
14.5	Acido úrico y sus correlaciones	89
14.6	TA sistólica y diastólica	91
14.7	Tablas péptido C, Leptina y Adiponectina.....	92
14.8	Tablas de indicadores de inflamación	94
14.9	Tablas de indicadores hepáticos.....	95
14.10	Tablas testigo	96
14.11	Tablas de riesgo cardiovascular	97
14.12	Cuadros de evolución de tratamiento.....	100
14.13	Cuadros de evolución de diversos parámetros.....	102
14.14	Predictores potenciales de pérdida de peso	109
14.15	Predictores potenciales de normalización metabólica	111
14.16	Predictores de pérdida de peso modelizados	114
14.17	Síndrome metabólico y sus componentes. Factores biológicos como predictores de mejoría en parámetros metabólicos.....	120
15	Discusión	123
15.1	Datos antropométricos.....	124
15.2	Factores de riesgo cardiovascular	126
14.2.1	Tensión Arterial sistólica y diastólica	127
14.2.2	Lípidos	127
15.3	Hepatopatía de la obesidad	128
15.4	Leptina y Adiponectina	130
15.5	Resistencia insulínica y Péptido C.....	131
15.6	PCR y Ferritina	134
15.7	Ácido úrico	135
15.8	Factores predictores de pérdida de peso	137
14.8.1	Predicción de pérdida de peso modelizados	139
14.8.2	Predictores potenciales de normalización metabólica	140
15.9	Síndrome metabólico. factores predictores de mejoría en parámetros.....	142
15.10	Fortalezas y limitaciones del presente estudio	145
16	Conclusiones.	146
17	Abreviaturas	147
18	Bibliografía.....	149
19	Anexo 1.....	171

AGRADECIMIENTOS

Mi mas sincero agradecimiento al Dr. Francisco Tinahones Madueño, por poner a mi disposicion, desde el primer momento, los medios para llevar a cabo y poder finalizar esta tesis doctoral.

Mi especial agradecimiento a la Dra. Rita Perez, por su ayuda con el manejo estadístico, de algunas tablas que aparecen en los resultados.

Estoy también especialmente agradecido a la Dra. Francisca Rius Díaz, por su inestimable ayuda en el análisis estadístico de los datos, por su cooperación desinteresada, que supuso dedicación de largas horas a esta tarea.

2 Introducción

Cuando terminé, en el año 1980, la licenciatura de Medicina y Cirugía en la facultad de Zaragoza, el capítulo dedicado a la obesidad representaba una parte mínima de la materia que se estudiaba en la asignatura de Patología Medica. Se centraba básicamente, en la obesidad de origen endocrino, como es el caso del síndrome de Cushing, y se citaban algunas de las anomalías genéticas que también la producen, como el síndrome de Prader Willy, también se hablaba de las escasas enfermedades neurológicas que la provocan, cuando hay alteraciones o destrucción de los centros de control del apetito, en el hipotálamo. Sobre la obesidad de origen exógeno, había limitados datos y escasos estudios.

En los últimos 50 años, ha habido un aumento en la expectativa de vida, especialmente en todos los países occidentales, y también en el resto, así como también en la proporción de personas sanas, en paralelo con una mejoría de las condiciones de vida, esto ha ocurrido en todos los países industrializados. De la misma manera que se han ido produciendo estos cambios, que suceden de manera imperceptible, porque lo hacen a lo largo de décadas, también se han ido modificando nuestras costumbres, en lo que respecta a la alimentación, la forma de emplear el tiempo libre, los periodos de descanso y el tiempo que empleamos en dormir. El desplazamiento a los lugares de trabajo, al estar cada vez más lejanos de nuestro domicilio, se hace en automóvil, autobús, tren, metro, etc. Esto ha modificado nuestra forma de vivir, y nuestros hábitos.

En la actualidad centenares de millones de personas, pasamos largos periodos de tiempo sentados, durante los trayectos al trabajo y la vuelta a casa, sin hacer ejercicio físico, por tanto sin gasto energético, ni consumo calórico, siendo esto en definitiva, una de las causas subyacentes del cambio tan drástico, favorecedor de esta epidemia, que se ha calificado de silenciosa, porque se ha ido introduciendo sin que se disparen las alarmas, en claro contraste con las epidemias de enfermedades infectocontagiosas, que por su dramatismo, rápidamente provocan una respuesta de la comunidad y de los organismos públicos.

3 Definiciones

3.1 Obesidad según criterios SEEDO

La Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad SEEDO, en su conferencia de consenso de 2000, estableció los puntos de corte y criterios de intervención terapéutica, para la población española, con los que se están llevando a cabo diversos estudios epidemiológicos, empleando las mismas escalas y terminología que la Organización Mundial de la Salud OMS y la International Obesity Task Force (1).Tabla 1.

Se considera sobrepeso, al exceso de peso corporal sin entrar en más detalles, pero cuando hablamos de obesidad nos referimos además, aquí existe un exceso de grasa. En varones la proporción normal de grasa es del 20-25%, respecto al peso corporal total, en la mujer esta proporción es del 30-35%. El índice de masa corporal (IMC), o índice de Quetelet, es el indicador más frecuentemente empleado, se calcula, tomando el peso corporal, dividido por la altura en metros al cuadrado.

En personas de origen caucásico, se considera normal cuando es menor de 25, se habla de sobrepeso cuando la cifra oscila entre 25 y 29 y de obesidad por encima de 30. Estos límites varían en otros grupos étnicos, para los habitantes de Asia-Pacífico, que tienen una arquitectura corporal más robusta, los límites oscilan entre 26 y 32 y los de origen asiático, de constitución más grácil entre 23 y 25.

Categoría	Valores límite del IMC (kg/m ²)
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25,0-26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27,0-29,9
Obesidad de tipo I	30,0-34,9
Obesidad de tipo II	35,0-39,9
Obesidad de tipo III	40,0-49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	≥50

Tabla 1. Criterios SEEDO para definir la obesidad en grados según el IMC en adultos

La obesidad, con IMC por encima de estos valores, se clasifica en varios grados, habiéndose comprobado, en la mayoría de estudios publicados, que se incrementa de manera proporcional la morbilidad y mortalidad, con respecto al grupo considerado estándar, que es el que se encuentra entre

los valores de 20 a 25 de IMC. El grupo siguiente, con IMC de 25 a 29.9, se considera como sobrepeso, y el riesgo de morbimortalidad, es levemente mayor, aunque esto lo pone en cuestión un meta análisis reciente (2), en el que se concluye, después de analizar 97 artículos, que incluían más 2.88 millones de participantes, y más de 270.000 fallecimientos, que el grupo con sobrepeso tenía un riesgo relativo de 0.89 en todos los grupos de edad, sin que se detectaran diferencias entre los casos auto referidos y los de medida directa de IMC. Este trabajo, no invalida las conclusiones de estudios anteriores, pero modifica la escala relativa al aumento de riesgo, con el incremento en el IMC, iniciándose este incremento a partir del valor de 30 a 34.9, a la que se denomina obesidad clase I, de 35 a 39.9 clase II, de 40 a 49.9 clase III, y mayor de 50 clase IV. La obesidad mórbida se define, cuando el IMC es igual o mayor de 40.

3.2 Síndrome metabólico

Durante la década de los 90, se empezó a reconocer de una forma cada vez más clara la relación entre la obesidad y los factores de riesgo cardiovascular, también las comorbilidades como la diabetes tipo II, y la asociación de la obesidad central con la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina, la hipertrigliceridemia e hipercoagulabilidad; esto condujo a la definición del síndrome X o síndrome cardiometabólico, como una entidad nosológica independiente. Tabla 2.

3 o más de los siguientes factores

Obesidad central

Definida por una medición del perímetro de la cintura ≥ 102 cm en varones y ≥ 88 cm en mujeres)

Aumento de los triglicéridos

≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L)

Colesterol HDL reducido

Colesterol HDL < 40 mg/dL ($< 1,03$ mmol/L) en varones y < 50 mg/dL en mujeres

Aumento de la presión arterial

PAS ≥ 130 y/o PAD 85 mmHg, o toma de tratamiento antihipertensivo

Aumento de la glucosa plasmática en ayuno

Glucemia ≥ 100 mg/L (6,1 mmol/L)

Tabla 2. Definición de síndrome metabólico según los criterios del ATP-III y la International Diabetes Federation

Posteriormente cuestionado, por algunos autores, como un síndrome con entidad propia, o al menos con suficiente utilidad como para continuar empleándolo en la investigación clínica. A este respecto hay que tener en cuenta los estudios que han mostrado, (3) por una parte, que el síndrome no aporta ventajas en cuanto a la predicción de riesgo vascular, sobre los

subcomponentes individuales que lo forman, y por otra, que según cuales sean los subcomponentes que se utilicen, se comporta con mayor o menor capacidad de predicción, lo que lo hace menos fiable.

Sin embargo el debate, sobre su validez como factor predictivo de mortalidad cardiovascular, sigue abierto, y la mejor evidencia disponible, procede de tres grandes meta-análisis consecutivos (4), en los que se demuestra un incremento de riesgo, por un factor de dos, en la mortalidad cardiovascular, para aquellos pacientes que reúnen los criterios de diagnóstico, mientras que la mortalidad global, se multiplica por 1.5, con independencia de otras potentes variables predictoras, como son hipertensión, diabetes y tabaquismo. Su validez, como factor de riesgo independiente, lo demuestra también el hecho de que pacientes con síndrome coronario agudo, presentan mayor mortalidad cuando tienen hiperglucemia y síndrome metabólico, comparados con pacientes con la misma hiperglucemia sin el síndrome.

Uno de los estudios que resalta su validez como entidad propia, con capacidad predictiva sobre riesgo cardiovascular y diabetes (5) realizado sobre una muestra representativa de 6105 sujetos, en Finlandia, con edades comprendidas entre 30-79 años, con un seguimiento de 7 años. En el se hace una comparación, entre la ecuación de riesgo de Framingham y las cuatro definiciones de síndrome metabólico más empleadas, desde la que emplea la OMS, la menos exigente, hasta la última, que es la mas exigente, la propuesta por la Federación Internacional de Diabetes de 2009.

Confirma la validez del síndrome, como predictor de riesgo cardiovascular, con mejor resultado que los componentes individuales. También confirma, que es mejor predictor que la ecuación de Framingham para el riesgo cardiovascular en mujeres, aunque no en hombres.

4 Epidemiología de la obesidad en el adulto y en edad pediátrica

4.1 Epidemiología de la obesidad en EEUU

4.1.1 La encuesta NHANES

En EEUU, la encuesta NHANES (National Health and Examination Survey) se publicó por primera en 1956, con una periodicidad bianual, hasta el año 1999, realizándose una vez al año desde entonces, aunque los datos se publican cada dos años. Es una muestra representativa nacional, de los datos de salud del país y ha servido como punto de referencia, para la realización de encuestas similares en países económicamente avanzados.

Los resultados del 2007-2008 publicados por el Center for Disease Control CDC en 2010 (6), muestran que la proporción de las personas, de más de 20 años, con sobrepeso se estima en el 34.2%, y se mantiene en cifras similares desde 1960. Sin embargo, la prevalencia de obesidad entre 1988-1994 y 2007-2008 en hombres blancos no hispanos pasó del 20.3% al 31.9%, la de hombres negros no hispanos aumentó de 21.1% al 37.3% y en México-Americanos pasó del 23.9% al 35.9%.

De igual forma, la prevalencia de obesidad entre mujeres, aumentó en mujeres blancas no hispanas del 22.9% al 33.0%, en mujeres negras no hispanas pasó del 38.2% al 49.6%, y en México-Americanas subió de 35.3% al 45.1%. Para personas con extrema obesidad, es decir con IMC > 40 aumentó desde el 0.9% en 1960 a un 6% actual.

Una de las razones, por las que los datos sobre prevalencia de obesidad, provocan tanta alarma, es debido a que desde hace años, se han comenzado a describir enfermedades consideradas del adulto, como la hipertensión, diabetes tipo 2, y degeneración grasa del hígado no alcohólica en niños, con la perspectiva, de que un comienzo más temprano, se puede asociar con consecuencias más severas para la salud en el adulto (7).

4.1.2 Tendencias

Una reciente publicación, indica un enlentecimiento en el crecimiento de la prevalencia, y aunque sigue siendo muy elevada, pues está por encima del 30% en la mayoría de grupos de edad, sin distinción de sexo. Para mujeres, la prevalencia no mostro cambios significativos, en el periodo de tiempo desde el 1999 a 2008. En hombres no se ha detenido totalmente, y según la tendencia de la década anterior, se esperaba un incremento de 6-7% entre

1999-2000 y 2008-2009, aunque solo aumentó 4.7% en hombres, y hubo un aumento no significativo del 2.1% en mujeres (8). Esto último, hace pensar (9), que las cifras de incremento de las dos décadas anteriores, no siguen aumentando, de la manera alarmante que lo hacían. Sin embargo, en China, Vietnam, India, Nepal, Bangladesh y Malasia, las cifras no se han detenido, y siguen en aumento. Además, en los países donde parece haberse detenido, sigue elevada en los grupos sociales más desfavorecidos.

4.2 Epidemiología de la obesidad en China

Un trabajo publicado hace un año, analiza la tendencia secular en la prevalencia de la obesidad general y abdominal, entre la población china adulta entre los años 1993-2009. Las conclusiones de este estudio, se resumen en que la prevalencia de la obesidad según $IMC > 28$ aumentó del 1.8 a 6.9% en hombres y del 4.1 al 9% en mujeres durante el periodo de estudio. La obesidad abdominal que detecta la medida de cintura, se comprobó que era mayor entre 40 y 59 años. Por otra parte tomando como referencia la medida de cintura el aumento en hombres es de 7.0 cts. y en mujeres de 4.7 cts., si tenemos en cuenta, que un aumento de 1cm eleva el riesgo entre 2-7% en hipertensión, dislipemia y síndrome metabólico, aplicado a la población de China, esto se transforma en cifras astronómicas (10).

Sin ser exhaustivos los datos referidos, dan una idea de la magnitud del problema, que tiene en la actualidad repercusión sobre los sistemas sanitarios de prácticamente todos los países, en cuanto al aumento actual del gasto sanitario. Por otra parte, lo que resulta más preocupante, son las perspectivas en un futuro próximo, como más adelante se detalla en el costo económico de la obesidad.

4.3 Epidemiología de la obesidad en la región del mediterráneo

La región del Mediterráneo, comprende un área formada por tierra y mar, que se extiende unos 2.5 millones de Kms cuadrados, e incluye tres continentes, Europa, África y Asia. Un metanálisis reciente (11) resume los datos de prevalencia de una década de duración en esta extensa región. Incluye los estudios de prevalencia en niños y adultos, varones y mujeres de 17 de los 21 países que existen en la zona.

Los resultados que exponen, muestran que la prevalencia de obesidad en varones es de 20%, algo menor que la de mujeres que es de 23.7%, en la zona europea, y la de niños varones es de 11.5%, siendo la de niñas es de 7.5%. En la zona asiática estas cifras son del 25.6% en hombres adultos y de 34.9% para mujeres. Las conclusiones del trabajo se resumen en que la mayoría de los adultos, son significativamente más obesos que los niños para ambos sexos, en Europa y Asia, con independencia del nivel de ingresos familiares. Los niños Europeos presentaban una mayor prevalencia de obesidad que los Asiáticos, siendo una probable explicación, el mayor tiempo empleado por estos, en actividades con escaso gasto energético, como los videojuegos y la televisión. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas, en la prevalencia de obesidad en función de los ingresos familiares, lo que podría explicarse, porque en países menos ricos, la gente consume alimentos muy calóricos por su menor precio, mientras que en países ricos, el estilo de vida predominante, hace que se consuman alimentos como la comida rápida, que es también muy densa en calorías.

4.4 Epidemiología de la obesidad en el resto del mundo

La OMS publica, para el año 1997, un análisis del problema de la obesidad a nivel global, se acepta esta fecha como la primera vez, que se reconoce esta cuestión por un organismo internacional, basado en un informe del International Obesity Task Force (IOTF). Para entonces se habían determinado los valores de normalidad, y las diferentes tipos o grados de obesidad según el IMC, la medida antropométrica más utilizada en su clasificación. A pesar de que se conocía, que el IMC óptimo se encontraba entre 21 y 23, entre cuyos valores las cifras de mortalidad y morbilidad, se había comprobado eran las menores, se estableció el punto de corte en 25 por simplificación.

La utilización del IMC como medida de obesidad, viene determinada por la relación lineal con la mortalidad total y la aparición de enfermedades como la diabetes y la enfermedad coronaria. Estas comorbilidades aparecen de forma más precoz en asiáticos, en otras palabras, con IMC considerados normales, presentan datos de comorbilidad, aunque en caucásicos no aparezcan (12). Este trabajo esboza de manera esquemática, lo que posteriormente otros han estudiado de forma más completa, concluyendo que la estimación en las cifras de prevalencia de obesidad, en las próximas décadas, tendrían un mayor impacto, en términos de años de vida perdidos y años de enfermedad en hombres de 55 a 64 años y en mujeres de 55 años en adelante.

Un estudio publicado en 2011, en The Lancet, describe con mayor detalle, la tendencia del IMC desde 1980, fecha en la que se dispone de datos fiables a nivel global hasta 2008 (13). Los resultados del estudio, llevado a cabo sobre 199 países y 9.1 millones de participantes, representativos de la población de esos países, muestra que el IMC en varones aumento en todas las regiones, excepto en África central y el sur de Asia, el cambio global fue de 0.4-0.5 Kg/m² por década, en otras subregiones el aumento fue de 0.9-1.1 Kg/m² por década, siendo de más de 2 en Nauru y las Islas Cook. Para el 2008, el mayor IMC en varones correspondía a Norte América con 28.4, y Australasia con 27.6.

Los menores IMC correspondían al África subsahariana y sur y sudeste de Asia, con valor de menos de 21. Para las mujeres el IMC aumento en 0.5 por década, siendo el mayor incremento en Oceanía con 1.8, seguido por América del sur y Latino América con 1.3-1.4. En Europa y Asia central se mantuvo plano, sin cambios apreciables. Descendió en 19 países y aumento en 76. De nuevo entre los países con mayor renta per cápita, USA, Nueva Zelanda y Australia, se llevan la mayor ganancia en IMC para mujeres. En 1980, los menores IMC femeninos se daban en subregiones de bajos ingresos, como África central, del este y del oeste, además del sur y sudeste de Asia; en 2008 los menores IMC se daban en el este de Asia y regiones de Asia-pacífico de altos ingresos, con valores de 21.4 a 22.9.

4.5 Epidemiología de la obesidad en España

4.5.1 La Encuesta Nacional de la Salud

En España, la Encuesta Nacional de Salud (ENS), es una publicación periódica, dependiente del Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, realizada por el Instituto nacional de Estadística y Centro de Investigaciones Sociológicas, que se inicia en el año 1987, habiéndose realizado desde entonces en 8 ocasiones, en los años 1993, 1995, 1997, 2001, 2003, 2006 y la última en 2012. Viene registrando, la prevalencia de la obesidad, diabetes mellitus, HTA e hipercolesterolemia. Consiste en una encuesta auto referida, que se confecciona como un muestreo polietápico, estratificado por conglomerados, lo que asegura una muestra representativa de la población. Además de los datos que proporciona esta encuesta, diferentes estudios publicados a lo largo de los últimos 20 años, dan cuenta de un aumento gradual, y al mismo tiempo alarmante, de la proporción de personas obesas.

Los datos que proporciona, son auto referidos, es decir que no han sido tomados por personal entrenado específicamente para ello, y lo hace el

propio sujeto entrevistado, de manera que, en los adultos con IMC >30, tiene el inconveniente de que se subestima el peso, en tanto que se sobreestima ligeramente la altura, pero esta ligera distorsión, en la serie temporal no se modifica, confirmándose de una manera rotunda la tendencia al incremento en series sucesivas.

4.5.2 Cifras recientes

Un estudio relativamente reciente publicado (14), sobre la epidemiología de la obesidad en nuestro país, fundamenta sus conclusiones en medidas directas de peso, altura y circunferencia abdominal. Es un estudio transversal realizado entre junio 2008 y Octubre 2010, y confirma los datos de las ENS de años anteriores, aportando algunas novedades, entre otras, que la frecuencia de obesidad en la última década ha aumentado más en hombres que en mujeres, además de confirmar los datos previos conocidos, referentes a que la obesidad en nuestro país, muestra un gradiente socioeconómico inverso, siendo más frecuente en situaciones económicas desfavorecidas, así mismo confirma el gradiente norte sur, con las cifras más elevadas en las Islas canarias y el sur de la península. Tabla 3.

Edad	Grado obesidad	Prevalencia Hombres (%)	Prevalencia Mujeres (%)
25-34 años	Obesidad (IMC \geq 30)	7.13	4.78
	IMC 30-34	6.48	3.73
	IMC 35-39	0.48	0.94
	IMC \geq 40	0.16	0.11
35-44 años	Obesidad (IMC \geq 30)	11,83	12.20
	IMC 30-34	10,47	9.60
	IMC 35-39	1,07	2.11
	IMC \geq 40	0,30	0.49
45-54 años	Obesidad (IMC \geq 30)	16,83	26.69
	IMC 30-34	15,6	20.08
	IMC 35-39	0,87	5.07
	IMC \geq 40	0,35	1.55
55-60 años	Obesidad (IMC \geq 30)	21,46	34.23
	IMC 30-34	20,18	26.82
	IMC 35-39	0,82	5.37
	IMC \geq 40	0.46	2.04

Tabla 3. Tipificación ponderal de la población española entre 25-60 años de edad por grupos de edad y sexo. Estudio DORICA (Tomado de Revista Española de Obesidad 2007; 7-48)

Este gradiente está fuertemente determinado por factores socioeconómicos y también por cambios en la dieta tradicional, así como por la reducción en el tiempo de actividad física. En cuanto a las formas más avanzadas de obesidad, se ha observado un aumento en la prevalencia de obesidad mórbida en los últimos 14 años, pasando de una cifra del 1.8 al 6.1 por mil, desde el año de 1993 al 2006, lo que supone un incremento de un 300%, el aumento ha sido mayor en varones, acercándose progresivamente al de las mujeres (15),(16), (17),(18).

Índice de masa corporal		< 30 kg/m2	> 30 kg/m2(%)
Ambos sexos			
Total		87,1	12,9
16-24 años		97,4	2,6
25-34 años		92,6	7,4
35-44 años		88,2	11,8
45-54 años		83,3	16,7
55-64 años		79,8	20,2
65-74 años		78,1	21,9
≥ 75 años		82,8	17,2
Varones			
Total		87,9	12,1
16-24 años		96,9	3,1
25-34 años		92,3	7,7
35-44 años		86,2	13,8
45-54 años		84,4	15,6
55-64 años		83,7	16,3
65-74 años		79,9	20,1
≥ 75 años		87,1	12,9
Mujeres			
Total		86,3	13,7
16-24 años		97,8	2,2
25-34 años		93,0	7,0
35-44 años		90,3	9,7
45-54 años		82,2	17,8
55-64 años		76,1	23,9
65-74 años		76,7	23,3
≥ 75 años		80,1	19,9

Tabla 4. Distribución porcentual del índice de masa corporal por sexo y edad. Población de 16 y más años. Encuesta Nacional de Salud, 2001 Índice de masa corporal(Fuente: Ministerio de Salud y Consumo 30.)

Las cifras sobre obesidad en varones, muestran una alarmante y creciente tendencia, pasando del 7.9% en 1987 al 14.1% en 2001 y en la última encuesta del 2012 esta proporción era de 18%. Las cifras correspondientes

para mujeres son del 6.9% en 1987, 12.4% en 2001 y 16% en el 2012. El gráfico que presenta la publicación es ilustrativo y auto explicativo, en el sentido de que la pendiente, sigue siendo ascendente, sin el menor atisbo de inflexión. Los datos sobre IMC indican que el 53.7% de la población de más de 18 años padece obesidad o sobrepeso, el 63.15% en hombres y 44.18% en mujeres.

Los datos en población de 2-17 años indican que el 27.8% de entre 12 y 17 años padecen obesidad o sobrepeso. Así mismo, la proporción de población de más de 18 años que se declara sedentaria es del 41.33%, con la consiguiente repercusión que este factor tiene en las cifras de obesidad.

Un trabajo epidemiológico, centrado en población española de edad avanzada, presenta los datos del estudio multicéntrico, transversal y con selección aleatoria de las comunidades autónomas en una primera etapa y posteriormente de ámbito provincial. Muestra que en la población española de más de 60 años, la prevalencia de obesidad es del 34.5%, siendo mayor en mujeres 38.4%, que en hombres 30%, tiene relación con la edad, de manera que las cifras más elevadas se encuentran entre los 60 y 79 años, tiene que ver con el hábito sedentario y es más prevalente en no fumadores. Una vez más se evidencia el gradiente norte/sur, con mayor prevalencia en el sur, y se evidencia un descenso en edades muy avanzadas, como se ha puesto de manifiesto en otras poblaciones (18a).

Estudios mas recientes, como el llevado a cabo por Rodriguez-Artalejo, entre 2008-2010, de corte transversal,(19), sitúan la prevalencia en España, en torno a 22-28%.

4.6 Prevalencia y tendencias de la obesidad infantil

4.6.1 Gradiente norte/sur

Por lo que atañe a la prevalencia de la obesidad en niños, en nuestro país, un estudio publicado (20), basado en la encuesta nacional de salud, concluye que las cifras globales se sitúan en el 10.3% para la obesidad y en el 18.8% para el sobrepeso, la mayor prevalencia de la obesidad se encuentra en niños de 4-5 años con un 18.3%, y el sobrepeso en niños de 8-9 años con 25.5%. Existe el mismo gradiente norte/sur que se da en adultos, de forma que hay mayor prevalencia en Canarias, Ceuta, Melilla, Andalucía y Valencia, que en Autonomías de Madrid, País Vasco y Galicia que la tienen menor. Como determinantes, están presentes, de la misma forma los factores socioeconómicos, de manera que hay una relación inversa entre obesidad e ingresos familiares.

Otro estudio de prevalencia de la obesidad infantil en nuestro país, detalla algunas características de esta epidemia en las dos últimas décadas (21), destacando que el aumento que se inició a mediados de la década de 1970-1980, alcanzó un máximo en torno al 2000, estabilizándose desde entonces. Sin embargo, la tendencia global enmascara las diferencias que se dan en los diferentes grupos de población en función de su renta per cápita y nivel cultural. Así en España, entre los años 1987 y 2007, la prevalencia de obesidad, en niños de 5 a 9 años, se ha estabilizado, sin embargo se observa una tendencia creciente en niños y niñas de edades comprendidas entre 10-15 años, en los que el cabeza de familia tiene nivel educativo bajo. Lo mismo ha sucedido en otros países como Reino Unido, con datos de tendencia superponible a lo descrito. Si para la década de 1990, el estatus socioeconómico bajo, ejercía un papel protector para desarrollar obesidad, posteriormente ha ocurrido lo contrario, en la mayoría de estudios realizados en países ricos.

4.6.2 Definición basada en percentiles

En el niño, se aplican diferentes medidas que en el adulto, y así algunas investigaciones usan la definición de obesidad basada en los percentiles 85-95, otra medida empleada es la desviación estándar, con la cual el 16% tiene una puntuación $Z +1$, y el 2% una puntuación Z mayor de 2.

Se estima que la prevalencia global de sobrepeso es de 10% aproximadamente y la de obesidad de 2-3%. Sin embargo estas cifras están aumentando en países desarrollados y en vías de desarrollo, de manera alarmante, dándose la circunstancia de que el sobrepeso es alto entre los pobres de países ricos, y alto en los ricos de países pobres. En EEUU la prevalencia de obesidad y sobrepeso se ha doblado entre 1970 y 2000, y la de obesidad se ha cuadruplicado. En Canadá en 1981 era del 11% en chicos y 13% en chicas, en 1996 estas cifras eran de 33% y 27%. Los datos de otros países como Brasil, Chile, Bolivia y Republica Dominicana son similares con aumentos entre 1.5 y 3, sobre las cifras anteriores. En Europa los más altos niveles se dan en los países del sur, Italia, Grecia y España con prevalencias entre 20-35%, en los países del norte es menor con prevalencias del 10-20%. En el norte de África, países del este del Mediterráneo y Medio Este, los datos de que se disponen siguen la misma tendencia. En la región Asia-Pacífico, de los países en los que se dispone de datos, como Australia la prevalencia casi se ha doblado, en China los datos indican un aumento gradual en las dos últimas décadas.

La región del África subsahariana, ha sufrido en los últimos decenios guerras, hambrunas y una alta mortalidad infantil, por lo que la prevalencia

no ha aumentado, incluso en algunos países ha disminuido, como en la isla de Mauricio y en Tanzania (22).

En niños, se presentan algunas de las enfermedades del adulto asociadas a la obesidad, que hasta ahora solo se habían observado de manera excepcional, aunque hay algunas otras que en sus manifestaciones, son propias de este periodo de la vida. El hígado graso no alcohólico, la hipertensión, dislipemia y la diabetes tipo II, se presentan de la misma forma que en el adulto, pero la menarquia precoz en niñas y el retraso en la maduración sexual son manifestaciones de la obesidad, propios de este periodo del desarrollo. El componente genético de la obesidad es complejo, en el sentido de que su aparición, no depende de un solo gen, en la mayoría de los casos de obesidad, por lo que han mostrado diversos estudios, en gemelos monocigóticos, la heredabilidad del IMC, es tan alta como de un 85%, aunque estudios de familias y de niños tomados en adopción, lo reducen a un 70%. Hoy se conoce, que la modulación epigenética, es decir la función de los genes que se activa o desactiva, en función del ambiente en el que se desarrolla la persona, tiene influencia en la aparición de la obesidad.

5 Etiología y patogenia de la obesidad

5.1 Factores prenatales predisponentes

Algunos de los factores causales de obesidad, contribuyen de una manera imperceptible, para la persona que la padece, porque suceden durante el periodo de gestación en el vientre materno, y son determinantes en su desarrollo, en la edad adulta. Múltiples estudios epidemiológicos han comprobado, que tienen una importancia considerable en su aparición posterior. De entre estos factores causales, hay que destacar, durante el embarazo, la dieta calóricamente excesiva en la madre, el hábito tabáquico, así como la diabetes materna y el bajo peso al nacer, diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que predisponen a la obesidad durante la vida adulta del niño. La lactancia materna, sin embargo se asocia con menor riesgo de obesidad.

El sobrepeso entre los 5-7 años de edad, y el alcanzar un percentil >95 de peso en adolescencia, también se asocian con mayor riesgo de obesidad en el adulto.

5.2 Factores ambientales

5.2.1 Influencia del estilo de vida

Respecto a la influencia del estilo de vida, en la aparición de la obesidad, una de las circunstancias que mayor importancia tiene, es la falta de ejercicio físico. La vida sedentaria, con la consiguiente reducción del gasto energético, y el escaso desarrollo muscular que lleva asociado, siendo el musculo un tejido con índice metabólico mayor que el tejido adiposo, cierran el círculo de los factores favorecedores, que intervienen en el aumento de la prevalencia de obesidad. La influencia que tiene la inactividad, es mayor que el exceso en el consumo de calorías.

Esto lo confirman diversos trabajos, que comprueban la importancia de algunas actividades cotidianas de la vida actual, en las que empleamos una gran proporción del tiempo de vigilia. Tan habituales y normales, como son el ver la televisión. Durante esta actividad, se favorece el consumo de alimentos apetitosos y ricos en calorías, ya que al ser una actividad psíquica, absorbente para la conciencia, aumenta el umbral de la sensación de saciedad. Así mismo otras actividades, como el trabajo con el ordenador, durante largas horas frente a la pantalla, el escuchar música, el uso de videojuegos como pasatiempo, son también ocupaciones que requieren

escaso gasto energético. La falta de sueño crónica, se asocia actualmente con la obesidad, diabetes tipo II, hipertensión y enfermedades coronarias, como lo atestigua la creciente evidencia epidemiológica (23). Todas estas actividades influyen, en la medida en que apenas tienen gasto energético. Otros elementos de gran importancia, son los desplazamientos al lugar de trabajo en automóvil.

5.2.2 La falta de sueño crónica

La falta de sueño crónica, para expresarlo de una manera resumida y simplificada, produce un desequilibrio en hormonas y metabolismo, resulta estresante biológicamente, porque no permite la normal recuperación de los ciclos hormonales. Esto se traduce, en un aumento de las hormonas estimulantes del apetito, como Ghrelina y en una disminución de las hormonas anorexigénicas como la Leptina. Se estima, que el sobrepeso de un 5-13% en niños y un 3-5% en adultos, puede ser atribuible a la falta de sueño reparador (24).

5.2.3 Influencia de la flora intestinal

Un aspecto novedoso, sobre el que la investigación ha comenzado a arrojar luz, se refiere a la influencia que la flora intestinal tiene en la aparición, mantenimiento y evolución de la obesidad y sus complicaciones. La flora intestinal, en seres humanos, está compuesta de filos bacterianos diferentes (25) (26), que pertenecen a tres grupos predominantes, Firmicutes, Bacteroidetes y Actinobacteria. En conjunto estos tres, representan el 95% de la flora intestinal. Con un peso aproximado de 1.5 Kg., residen en el intestino, y aportan con su genoma, la capacidad de asimilación de alimentos y vitaminas, que sin ellos no sería posible. Producen metabolitos con actividad beneficiosa para el huésped humano, por su capacidad antioxidante, y antiinflamatoria, producen también sustancias tóxicas, como citotoxinas, inmunotoxinas y genotoxinas.

Experimentos de laboratorio, han mostrado que los cambios en la dieta, modifican la proporción de estas especies, y que estos cambios, se producen en unas 24 horas, y con ello se altera la capacidad de aprovechamiento energético de los alimentos.

Se ha comprobado, por ejemplo, que el trasplante de la flora intestinal de ratones obesos, a receptores libres de flora, comporta la aparición del fenotipo obeso. En estudios de laboratorio, se ha visto que la capacidad para la degradación/digestión de lípidos y polisacáridos, influye en un mejor aprovechamiento energético de los alimentos, permitiendo mayores niveles

de ácidos grasos libres en la circulación, con la repercusión que esto tiene sobre la resistencia insulínica. Trabajos preliminares, señalan la influencia de la flora intestinal sobre las células enteroendocrinas, y la capacidad que estas tienen de influir en la secreción de insulina. También influyen en la síntesis y secreción de ácidos biliares, considerados hasta hace poco, simples favorecedores de la absorción de lípidos, y que la investigación ha mostrado su papel como moléculas reguladoras de varios metabolitos.

Se ha comprobado un número reducido de Bacteroides en obesos, que aumentan su proporción, cuando se reduce el peso, sobre todo con dietas restrictivas calóricamente. Por otra parte algunos trabajos, han mostrado una relación causal directa, entre la flora intestinal y la obesidad.

5.3 Medicamentos y obesidad

En cuanto a los medicamentos que influyen en la ganancia de peso, es conocido, que drogas utilizadas para el control de diversas enfermedades lo provocan, aunque actúan sobre diferentes lugares de acción. Es sabido que varios de los antipsicóticos como tioridazina, clozapina y olanzapina (27) hacen aumentar de peso a los pacientes psiquiátricos, en cuanto comienzan el tratamiento.

El aumento del apetito y del consumo de alimentos, junto a la sensación tardía de saciedad, son las causas fundamentales a las que se atribuye el aumento de peso (28), además del posible enlentecimiento del índice metabólico, y menor actividad física por la sedación producida. Hay además algunas cuestiones relativas al tipo de medicamento y las dosis que merecen detallarse. Olanzapina y Clozapina producen mayor ganancia de peso que Risperidona, Quetiapina y Zisaprida. El aumento de peso es dosis dependiente, y se produce además, cuando el tratamiento se prolonga al menos un año, en tres estadios diferenciados, en un primero y acelerado estadio temprano que sucede en los tres primeros meses, el segundo en el que el aumento de peso es más lento y que se extiende hasta el año y el último en el que se alcanza la meseta. Un buen indicador del peso final a ganar es el incremento inicial.

Se conoce actualmente cuales son los resortes neurológicos sobre los que actúan estos medicamentos. Así, la Olanzapina actúa sobre el núcleo arcuato que juega un papel fundamental en la homeostasis energética y control del apetito, disminuyendo el funcionamiento de los grupos de neuronas inhibitoras del apetito y aumentando la función de las estimuladoras del apetito, actúa también sobre los circuitos anticipatorios de recompensa, situados en el córtex prefrontal, estriado y córtex cingulado

produciendo desinhibición del comportamiento alimentario. Por si no fuera suficiente con el efecto sobre los centros cerebrales, los antipsicóticos tienen acción biológica directa sobre el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, se ha comprobado que el riesgo relativo de desarrollar diabetes tipo II, con Olanzapina es de 9.6, el mayor, pero otros antipsicóticos como la Risperidona 3.8, Quetiapina 3.5 Clozapina 3.1, Ziprasidona 2.4 y este riesgo también lo presentan los antipsicóticos clásicos como el Haloperidol , Clorpromazina y Tioridazina.

Así como el riesgo de aumento de peso, y la aparición de diabetes en relación con la medicación antipsicótica, está fuera de dudas, y lo apoya una bibliografía abundante, el tratamiento con antidepresivos no resulta tan evidente, como favorecedor de obesidad. Hay estudios que lo ponen en duda, aunque el análisis de estos, evidencia que, o bien el número de pacientes era escaso, o los criterios de inclusión ambiguos o insuficientes, para permitir conclusiones claras. Un estudio llevado a cabo sobre una gran muestra de población (29)muestra en sus conclusiones que la medicación antidepresiva en dosis suficiente, al menos 200 dosis en el intervalo de un año, y durante un periodo de 5 años, dobla el riesgo de desarrollar diabetes tipo II, muestra además que este riesgo corre parejo con el aumento de peso que se produce con el tratamiento, que se establece en 2.79 kg para los IRSS y 2.70 para los antidepresivos tricíclicos.

Es de sobra conocido, que la insulina y las sulfonilureas, medicamentos utilizados en el tratamiento de la diabetes, inducen un aumento de peso que oscila entre 2.4 y 5.1 kg. al cabo de un tiempo de tomarlos (30).

5.4 Otras causas de obesidad

5.4.1 Obesidad de origen neuro-endocrino

La obesidad de **origen neuroendocrino**, se diagnostica, cuando diversas situaciones de enfermedad, provocan destrucción de la región hipotalámica, donde se encuentran los centros de control del apetito, por trauma, tumor o enfermedad inflamatoria. La obesidad es parte del cuadro clínico en el síndrome de Cushing y acompaña, en el cuadro clínico a los ovarios poliquísticos.

5.4.2 Obesidad de origen genético

Hay algunas enfermedades de origen genético, en las que la obesidad ocurre de forma predominante, o es la manifestación fundamental, entre

otros el síndrome de Down, la distrofia muscular de Duchenne, el síndrome de X frágil y el síndrome de Bardet-Biel. En otros casos, como es la deficiencia de Leptina y el síndrome de Prader-Willy, la obesidad predomina sobre el resto de la clínica, este último, ocurre por la ausencia de expresión de un alelo del brazo largo del cromosoma 15 de origen paterno. Sin embargo la obesidad de origen exclusivamente genético, es relativamente rara. Hasta Octubre de 2005, se habían descrito solamente 176 casos que dependían de mutaciones genéticas puntuales, correspondientes a 11 genes, lo que significa un número insignificante en relación con la mayor parte de los casos de obesidad, que representa el mayor número, con un volumen miles de veces esta cifra(31).

Aunque es una experiencia común, el comprobar que varios miembros de una familia son obesos, el rasgo genético de la obesidad común, pertenece al grupo de rasgos genéticos complejos, actúan en forma recesiva, contribuyendo cada uno de ellos en una pequeña proporción al peso corporal, influyendo finalmente en la respuesta del individuo a los factores ambientales de la dieta y ejercicio físico(32).El estudio de los factores genéticos, en la forma más común de obesidad, ha mostrado que hay genes asociados con mayor riesgo de obesidad, es el caso del gen INSIG2 y otra variante la FTO (fat mass obesity associated), este último, puede estar contribuyendo en un 22% en los casos de obesidad común , pero que a diferencia de las formas de enfermedad genética heredable y predecible como la fenilcetonuria o la hemocromatosis, no hay un solo gen del que dependa el aumento de peso, y posiblemente contribuyan varios genes con influencia sobre los mecanismo que regulan el peso a largo plazo. (33).

Sin embargo en las formas comunes de obesidad, su origen es poligénico, y a pesar de conocerse el mapa genético aún no se conoce la importancia relativa y la influencia proporcional que tienen en el desarrollo de la obesidad. Lo que a día de hoy se conoce, indica que excepto en el cromosoma Y, en todos los cromosomas hay genes candidatos potenciales, sin embargo, queda un arduo trabajo por hacer, respecto a los genes que tiene que ver con el funcionamiento cerebral normal y patológico, en su influencia sobre la obesidad.

La siguiente tabla, muestra una lista de los genes que en la actualidad se conocen con influencia en la aparición de obesidad, la mayoría de ellos codifican receptores celulares y su expresiones monogénica, requieren del gen alterado para expresarse.

Gen candidato	Producto	Localización cromosoma
LEP	Leptina	7q31.3
LEPR	Receptor de leptina	1p31
POMC	Proopiomelanocortina	2p23.3
PCSK1	Prohormona convertasa	5q15-q21
CRHR1	Receptor-1 de CRH	17q12-q22
CRHR2	Receptor-2 de CRH	7p14.3
MCR3	Receptor-3 de melanocortina	20q13.2-q13.3
MCR4	Receptor-4 de melanocortina	18q22
GPR24	G-protein-coupled receptor 24 (receptor 1 de la hormona concentradora de melanina)	22q13.2
SIM1	Single minded homologue-1	6q16.3-q21
NTRK2	Receptor 2 de tirosín-quinasa	9q22.1
	neurotrófica	

Tabla 5. Casos de obesidad humana debidos a mutaciones puntuales (Tomado del Consenso SEEDO 2007 Para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica).

En relación con los factores de origen genético, se han encontrado algunas variantes predictores, que indican un riesgo elevado de desarrollar obesidad, como son un bajo índice metabólico, la aceleración en la oxidación de los carbohidratos, la resistencia a la insulina y la baja actividad del sistema nervioso autónomo simpático.

Sin embargo, incluso los estudios sobre el genoma humano, que han demostrado la relación entre las 75 variantes SNP (single-nucleotide-polimorphism), ligadas al gen FTO, cuando se han realizado sobre grandes grupos de población, han podido comprobar, que el riesgo de aumento de peso que añade el ser portador del gen, se reduce en personas físicamente activas (34).

Por otra parte, se estima que en conjunto, las variantes genéticas identificadas, explican de un 2-4%, de la variabilidad del peso. Puede ser, que aún no se hayan identificado otras variantes que puedan tener mayor impacto que las ya conocidas, y de cualquier manera, cuanto mayor es el grado de obesidad, más probable es, que se trate de variantes genéticas que influyen en la aparición de la obesidad. Así por ejemplo, hasta el 6% de individuos severamente obesos, son portadores de mutaciones en el gen MC4R, que codifica el receptor 4 de la melatonina, y que tiene que ver con la regulación del apetito.

Además de la influencia del código genético, en la aparición de la obesidad, de los casos con mutaciones puntuales. La epigenética, definida brevemente como las marcas químicas, que cambian la expresión genética, sin alterar el código genético, ha mostrado, su impronta en el fenotipo, puesto que las madres que sufrieron hambruna durante el último periodo de la segunda guerra mundial, en los países bajos, tuvieron hijos con mayores índices de obesidad que las de años anteriores y posteriores.

5.5 Áreas y núcleos cerebrales de los que depende el sistema de control energético

En los últimos años, las técnicas de neuroimagen funcional, han permitido desvelar el funcionamiento de las áreas cerebrales relacionadas con la alimentación, en condiciones normales y patológicas, en obesos, en la anorexia nerviosa, lo que ha permitido comprobar el funcionamiento del cerebro con los diversos estímulos y sensaciones que los alimentos proporcionan, además de estudiar las áreas cerebrales que se activan en la toma de decisiones sobre nutrición.

5.5.1 Sistema de control del apetito

El sistema de control del apetito, está constituido por diversas señales aferentes, que parten desde el tejido adiposo y el tracto gastrointestinal hacia el sistema nervioso central.

Hay señales que llegan al cerebro, a través del sistema nervioso autónomo, por vía vagal. Existen en el cerebro varias regiones, centros nerviosos, que tienen que ver con el control de la alimentación y el peso corporal, algunos han sido mencionados en el apartado MEDICAMENTOS Y OBESIDAD. Las principales son, los núcleos arcuato y paraventricular, el núcleo del tracto solitario, el hipotálamo ventromedial y lateral, con la región de la amígdala.

El hipotálamo es el centro regulador del ritmo circadiano, con al menos una docena de núcleos diferentes, y diferentes tipos de neuronas, recibe señales y claves viscerales del estómago e intestinos, además de estímulos de motivación y recompensa de otras zonas del cerebro (35). El núcleo paraventricular, activa las neuronas del núcleo arcuato, que a su vez es el núcleo que tiene el control sobre el hambre. En el paraventricular existen dos tipos de neuronas, unas con receptores AgRP, que detectan el ayuno y estimulan el apetito, a través de señales químicas y del estado nutricional y las que presentan receptores POMC, que inhiben el apetito. Las neuronas del núcleo parabraquial, con receptores CGRP, reciben señales de la

amígdala, donde se procesa la memoria y las emociones, el estímulo de estas neuronas provoca inanición.

Las técnicas de imagen funcional, son las que han permitido mostrar las diferencias entre el cerebro, aun en desarrollo del niño y el cerebro del adulto (36). En este trabajo, se aborda la evolución del córtex prefrontal, señalando que es una de las regiones de maduración más tardía, y de la que depende el control de la conducta impulsiva y la toma de decisiones racional. El sistema límbico y el estriado representan el empuje que proporciona la emoción, este sistema madura mucho antes. En la adolescencia hay hiperactividad de las zonas cerebrales de recompensa, y se ha comprobado que niños obesos, tienen dificultad de autocontrol, comparados con niños de peso normal, y tiene mayor activación por estímulos alimentarios en áreas cerebrales de control, se presume que por ser estas menos maduras. También se ha comprobado, que la menor forma física de niños obesos, se traduce en menor volumen del hipocampo, que tiene un papel crítico en el aprendizaje y la memoria.

5.5.2 El Sistema de Recompensa Dopaminérgico

Se ha encontrado una relación fisiopatológica entre el síndrome de déficit de atención y la obesidad (37), puesto que ambas patologías comparten un substrato común en su presentación, estas son las influencias perniciosas que se dan durante el periodo gestacional. En los dos casos se da un ambiente familiar adverso durante el embarazo, con la consiguiente repercusión en las sensaciones y cambios hormonales, está presente el tabaquismo materno, lo que se ha mostrado como factor predisponente en los dos casos, descrito en otra sección , -ASPECTOS PSICOLÓGICOS Y PSIQUIÁTRICOS DE LA OBESIDAD-Pues bien, el sistema de transmisión dopaminérgico, que esta trastornado en el déficit de atención, y es también un sistema disfuncional en varias situaciones de abuso de drogas, es anormal en la obesidad, lo que permite pensar, que puede ser el substrato alterado, o uno de ellos, en una proporción de los casos de obesidad, de manera que la comida, en personas predispuestas, se comportaría como una compensación sustitutoria de las decepciones y fracasos emocionales que sufren estas personas.

Estos conceptos, derivan de trabajos recientes, que enfocan el origen de la obesidad como una forma de patología neuropsicológica, y no se trata de mera especulación, pues empieza a haber suficiente evidencia científica para sustentarlo. Uno de los trabajos (38) resume las investigaciones, que partiendo del concepto de control homeostático de la alimentación (que reside en los núcleos del tracto solitario, núcleo parabraquial e hipotálamo),

lo relaciona con el control hedónico (hipocampo, amígdala, estriado dorsal, córtex prefrontal, córtex cingulado y sustancia nigra).

El control homeostático mantiene el balance energético del organismo, a su vez el control hedónico tiene que ver con el sabor, las sensaciones viscerales y la memoria, ambos están interrelacionados y en personas delgadas, se ha comprobado que después de sobrealimentarlas, el sistema hedónico, deja de estar activo, lo que no sucede en sujetos propensos a la obesidad, esto ha permitido proponer un modelo que integra estos conocimientos (39). En este modelo, se propone que el córtex prefrontal en sujetos obesos es hiperactivo, pero no logra suprimir las áreas cerebrales encargadas de la alimentación y el hipotálamo, continuamente hiperactivas, haciéndose resistente a los efectos inhibitorios del córtex prefrontal.

Hay dos sistemas que mantienen el balance energético, uno que actúa en el corto plazo (40), regula el comienzo y final de las comidas individuales, depende de señales procedentes del aparato digestivo y no está directamente involucrado en la regulación del peso. El otro que actúa en el largo plazo, depende de señales químicas que actúan sobre los centros cerebrales de la saciedad, dos de las hormonas que intervienen en este circuito son la Leptina y la Insulina, y lo hacen sobre el núcleo paraventricular y circuitos neuronales hipotalámicos. Las señales de saciedad procedentes de intestino, se procesan en el núcleo del tracto solitario, junto con los niveles de nutrientes como glucosa, ácidos grasos y aminoácidos. Para que se mantenga un peso adecuado, las señales de saciedad deben mantener un equilibrio, que permita compensar los periodos de exceso, con otros de carencia, y esto parece fallar en la obesidad.

Las personas con un peso normal, mantienen un punto de equilibrio, en el que la ingesta de alimentos, se adecua para mantener un peso que fluctúa con pequeñas oscilaciones de 1-2 kg, y consumen una dieta, a la que ponen de forma voluntaria, aunque no totalmente consciente, una limitación en la cantidad; esto no sucede en obesos, que no son capaces de mantener este equilibrio, y pierden este control.

De una forma resumida, este esquema en el que intervienen centros neuronales, con diferentes receptores y efectores, y hormonas que actúan local y sistémicamente, nos hace entender que la conducta alimentaria es más compleja, que lo que la simple observación juzga como falta de voluntad, cuando se enjuicia a los obesos.

5.6 Adipocitoquinas y péptidos con influencia en la regulación de la ingesta

El tejido adiposo, considerado tradicionalmente como mero depósito o almacén de energía, funciona como un verdadero órgano endocrino, liberando múltiples sustancias bioactivas, a las que se ha llamado adipoquinas, algunas de las cuales tiene efectos pro inflamatorios y otras poseen propiedades antiinflamatorias.

En la obesidad, el estado secretorio de este tejido, se modifica sufriendo cambios en la composición celular, modificaciones en el número, fenotipo y localización de células inmunes, vasculares y estructurales (91). Se produce una reducción en el flujo sanguíneo, por rarefacción capilar, con la consiguiente hipoxia localizada, necrosis de adipocitos y reclutamiento consiguiente de macrófagos. Esto provoca un estado inflamatorio de bajo grado, que activa la liberación de citoquinas como la interleukina-6, interleukina-18, el factor de necrosis tumoral y otras varios como la lipocalina 2, ANGPTL2, CCL2, CXCL5 y NAMPT.

5.6.1 Leptina

La Leptina, descubierta en 1994 por Friedman y colegas, es una proteína de 146 aminoácidos, y 16-kD, segregada por el tejido adiposo, en proporción directa a la cantidad de grasa corporal. Esta formada por cuatro alfa-hélices, en posición antiparalela, con dos residuos de cisteína que forman puentes disulfuro y son esenciales para su funcionamiento, cuando estos puentes no existen por haber sufrido una mutación, se inactiva por no poder unirse al receptor.

Presenta llamativas similitudes estructurales, con miembros de la familia de las citoquinas de cadena larga, entre las que se incluyen la oncostatina, Interleukina-6, Interleukina-11, Interleukina-12 y otras. Producida principalmente por adipocitos, los niveles normales se encuentran entre 3-5 ng/ml. Existen tres receptores de Leptina, corto, largo y segregado. El que se considera receptor funcional OB-Rb, se encuentra en varias estructuras hipotalámicas, abundantemente en núcleos, arcuato, dorso medial, ventromedial, y ventral pre mamilar. En menor cantidad en núcleo hipotalámico peri ventricular, paraventricular, y área lateral hipotalámica. Fuera del hipotálamo en las células de Purkinje, tálamo, y células granulares del cerebelo. La variante corta de receptor, OB-Ra, se encuentra en plexos coroideos y micro vasos, influyendo en la captación y paso al líquido cefalorraquídeo. Su producción, sigue un patrón circadiano, con los niveles

basales entre las 8 y las 12 horas, aumentando progresivamente, para alcanzar el pico máximo entre las 24 y las 4 de la madrugada.

Tiene efectos pleiotrópicos, actuando sobre el metabolismo de la glucosa, estimula la neo glucogénesis e inhibe la glucogenólisis, aumenta de forma directa el gasto energético y activa el sistema nervioso simpático. Es un importante regulador neuroendocrino, que influencia el eje hipotálamo-pituitario-tiroideo. En condiciones normales reduce la secreción de insulina, y tiene acción sinérgica con colecistoquinina, en el control a corto plazo del balance energético.

Tiene múltiples efectos sobre diversos sistemas y funcionamiento metabólico, produce una disminución de la distensibilidad arterial, y aumenta el espesor de la íntima-media arterial, promueve la inflamación vascular de bajo grado y modula el proceso inflamatorio, acelerando la aterosclerosis, además del papel protrombótico, acelerando la trombo génesis y antagonizando el efecto protector de proteínas antitrombóticas. Se conoce de su acción favorecedora del estrés oxidativo, que contribuye a acelerar la aterosclerosis.

Tiene un papel destacado en la regulación de la maduración sexual, embarazo normal y patológico. Se acumulan las pruebas que la relacionan con el cáncer, especialmente con el de mama y colon-recto. El desarrollo de resistencia a la Leptina (92), que se da en la obesidad, es expresión, por una parte de la dificultad que encuentra para pasar la barrera hematoencefálica, a medida que van aumentando los niveles, puesto que se desarrolla resistencia periférica, pero no central, y por otra, el progresivo bloqueo de los receptores en las estructuras del sistema nervioso central.

Estudios realizados en sujetos obesos sanos (93), sometidos a un plan de modificación de la conducta, intervención nutricional y actividad física programada, para perder peso, demuestran que los niveles basales de Leptina, son predictores de la disminución de grasa pérdida y reducción en IMC.

Por otra parte, los cambios en los niveles de Leptina (94),(95), siguen un curso paralelo y proporcional a los cambios en el peso corporal total, iniciándose su descenso desde el primer kilogramo perdido.

Diversos estudios realizados en sujetos obesos (96), han puesto de manifiesto, que las intervenciones dietéticas que reducen el peso entre un 5 y un 10%, producen cambios en adipocito-quinas y mejoría en parámetros clínico biológicos, como son los niveles de insulina y el HOMAIR .

La Leptina, ya se ha referido anteriormente, es un miembro de la familia de las citoquinas, que tiene entre otros efectos(97), acción anorexígena, interviene en otras funciones, como promover la formación de hueso y además tiene acción protrombótica. Se libera con ritmo circadiano, y aumenta de forma proporcional al peso, de hecho se considera un marcador de la masa grasa total.

La deficiencia genética de Leptina, cursa con obesidad masiva y de comienzo temprano, con intensa hiperfagia. La deficiencia del receptor de Leptina, en cambio, provoca menor grado de obesidad.

5.6.2 Adiponectina

La Adiponectina es un péptido de 244 aminoácidos, similar al colágeno, con propiedades insulino sensibilizante, antiaterogénica y antiinflamatoria. Sus niveles en plasma disminuyen a medida que aumenta el peso corporal. En el trabajo antes mencionado(94),se informa que la reducción en el peso de menos de 5%, apenas tiene efecto en los niveles de Adiponectina, y es a partir de una reducción de más de 10%, cuando se detecta un aumento de esta hormona, sin embargo, al contrario que con la Leptina no hay efecto proporcional dosis-respuesta.

Los valores basales, tienen una relación inversa con el riesgo de desarrollar diabetes tipo II, con independencia del grupo étnico al que se pertenezca, esta relación es también, y en cierto modo independiente del IMC (98). La asociación entre valores de Adiponectina y riesgo de diabetes, es mayor en mujeres que en hombres y también en obesos que en delgados. De hecho esto, tiene relación con la mayor sensibilidad a la insulina, que tienen los sujetos con mayores niveles de Adiponectina (99), los sujetos con mayores niveles tiene triglicéridos en plasma más bajos, colesterol HDL más alto y valores de HOMAIR menores que los que tiene Adiponectina más baja.

El fenotipo de obeso metabólicamente sano, que está presente entre un 10 y un 30% de la población obesa, se distingue del fenotipo con riesgo metabólico, porque este último es varón, presenta una relación Leptina/Adiponectina elevada y triglicéridos más altos (100). Esto permite pensar, que esta hormona, tiene un papel protector en la aparición del síndrome metabólico, pues en igualdad de condiciones, a mayor nivel de Adiponectina, menor el número de criterios que permitan diagnosticar este síndrome. Por otra parte, estas dos hormonas, leptina y adiponectina, siguen los cambios que se producen en el peso y grasa corporal, como

consecuencia de modificaciones dietéticas y ejercicio físico, pero no son predictores de estos cambios (101).

5.6.3 Otros péptidos que intervienen en la regulación de la nutrición.

La hormona llamada **Ghrelina**, es un péptido compuesto de 28 aminoácidos, que se encuentra en estómago, intestino, páncreas, riñón, pituitaria y placenta. Cumple criterios para definirla como hormona, ya que se comporta de manera compensatoria a los cambios en el peso corporal, tiene acción sobre el SNC, en hipotálamo, tallo cerebral caudal y centros de recompensa mesolímbicos, y su bloqueo farmacológico disminuye la ingestión de alimento y el peso corporal. Es estimulante del apetito, disminuye después de comer, y los niveles son más elevados en individuos delgados que en obesos (102).

Colescistoquinina (CCK), tiene efecto saciante a nivel intestinal, además de acción sinérgica con leptina, que se acepta como una señal de adiposidad a largo plazo.

Péptido Glucagon-like (GLP-1), escindido del proglucagón, se expresa en intestino, páncreas y cerebro. Tiene efecto anorexigénico, y acción sobre intestino, además de estar presente en tallo cerebral, desde donde se proyecta a romboencéfalo y áreas hipotalámicas de control homeostático, como regulador del apetito.

Oxintomodulina, péptido derivado del proglucagón y segregado por células L de intestino distal. Su administración farmacológica disminuye el peso en una proporción de 0.5 kg por semana.

Los Polipéptidos pancreáticos, PYY, NPY y PP. Sus efectos son anorexizantes. Tienen acción sobre intestino y sobre SNC, en este último tienen acción directa, e indirecta a través de aferentes vágales.

5.7 Aspectos neuropsicológicos y neuropsiquiátricos de la obesidad

5.7.1 Evaluación psicológica

Se acepta que la cirugía bariátrica, es en la actualidad, la forma más eficaz de tratamiento de la obesidad, aunque también la más arriesgada. En todos los protocolos de actuación, previos a la intervención se exige una valoración psiquiátrica del paciente. Los motivos para esta valoración previa, vienen determinados, por una parte, por la necesidad de definir los pacientes que presentan una clara contraindicación a la cirugía, y por otra,

el intento de predecir, cuáles de ellos alcanzarán los resultados deseados, en función de su estado psicológico previo. Una gran proporción de pacientes con obesidad mórbida, se someten a la cirugía por el efecto anticipado de mejoría en su estatus psicosocial (41).

La proporción de pacientes, que se someten a cirugía bariátrica y que requieren algún tipo de tratamiento psiquiátrico, es de un 40%, dando esto una idea aproximada de la relación entre obesidad mórbida y trastornos psicológicos. Muchos estudios, han mostrado un alto índice de psicopatología en personas con obesidad extrema, entre el 20 y el 60%, se trata habitualmente de trastornos del humor y ansiedad, en menor proporción, se presentan problemas de abuso de sustancias y trastornos de personalidad. La depresión es la patología más frecuente, habiéndose comprobado, que el riesgo de depresión mayor en personas con IMC >40 se multiplica por cinco. Como es de esperar, por otra parte, dada la influencia que tiene la obesidad en el estado de ánimo, cuanto mayor es la limitación funcional en las actividades de la vida diaria, mayor es la incidencia de depresión. La insatisfacción con la imagen corporal, es también un marcador de psicopatología, que por otra parte, tiene relación con el estigma de la obesidad, y el trato discriminatorio que sufren con frecuencia los obesos, que va desde los simples gestos de desdén, a las cuestiones concretas de sobreprecio en los billetes de transporte colectivo.

La mayoría de Psicólogos y Psiquiatras, consideran contraindicaciones típicas de la intervención, el abuso de drogas activo, psicosis en actividad, la bulimia y la depresión severa no controlada. Por otra parte, los cambios corporales derivados de la pérdida de peso, suponen en una proporción no desdeñable de pacientes, que más tarde se tendrán que someter a cirugía plástica reconstructiva, debido a las modificaciones en el aspecto corporal que sufren con la pérdida de peso. En pacientes con trastorno dismórfico corporal, infrecuente en pacientes con obesidad, y que se manifiesta con una insatisfacción extrema con la forma del cuerpo, la intervención quirúrgica está contraindicada, por la necesidad percibida del propio paciente de someterse múltiples veces a cirugía plástica.

5.7.2 Influencia del temperamento en la obesidad

La repercusión de la obesidad, en el bienestar físico y psicológico de la persona que lo padece, se deja ver desde muy temprano. Un trabajo que evalúa el nivel de autoestima, definida como la relación entre las metas conseguidas y los objetivos propuestos, en niños y adolescentes obesos, encuentra que esta disminuye en adolescentes, más en chicas que en chicos,

a medida que estos van adquiriendo su propia identidad y tomando en consideración la opinión de las amistades de su misma edad (42).

La proporción de pacientes con problemas psiquiátricos entre los obesos, ha hecho que un trabajo reciente se plantee la obesidad, como una forma de enfermedad mental, de forma parecida a cómo actualmente se considera la anorexia nerviosa y la bulimia (43). Los autores encuentran una prevalencia de temperamento anormal del 65%, en pacientes obesos, puntuando más en las variantes de temperamento ciclotímico, irritable, y ansioso comparado con el grupo control.

De forma previsible, la intervención bariátrica que reduce el peso y comienza a mejorar las complicaciones de comorbilidad, produce una mejoría global postoperatoria en la psicopatología, de los síntomas depresivos, autoestima, imagen corporal y calidad de vida relacionada con la salud (44). En parte, la mejoría está influenciada por la sensación del paciente de tener el control sobre su propia vida, a lo que contribuye el apoyo del equipo médico que lo trata.

Que la dieta y el ejercicio físico, no son suficientes para que la mayoría de obesos pierdan el peso que reduciría el riesgo cardiovascular y recuperen la normalidad metabólica, y que una vez perdido lo mantengan, lo atestigua la experiencia y la abundante literatura sobre la cuestión. Por otra parte la explicación, a todas luces simplista, que considera el problema como un defecto de motivación, decisión o vagancia, no se adecua a la realidad, esto lo ponen de manifiesto algunos trabajos publicados y que paso a resumir.

5.7.3 Obesidad como variante de adicción?

La investigación sobre el papel del cerebro, como regulador de la alimentación, en las últimas décadas, ha permitido entender los circuitos neuroendocrinos, con el hipotálamo como coordinador principal, que recibe información periférica del tracto gastrointestinal, páncreas y tejido adiposo, a través de mediadores como Ghrelina, insulina y Leptina(45). Comer, proporciona sensación de gratificación primaria y sensación de bienestar, los alimentos sabrosos estimulan además los circuitos cerebrales de recompensa y motivación, comprometiendo las áreas límbica y paralímbica, a través de neuropéptidos como dopamina y endorfinas. Los aspectos placenteros de la alimentación, son importantes para entender la regulación del peso corporal y la génesis de la obesidad, más aun cuando la alimentación se ha transformado en una conducta muy elaborada, con motivaciones y significado social y cultural. El córtex prefrontal, representa 1/3 de la superficie cerebral y tiene un papel central en el control racional-

cognitivo, no emocional de la conducta. Se ha comprobado que este sistema esta alterado, por déficit, en varias situaciones en que se desarrolla obesidad, como después de una leucotomía, o en la demencia prefrontal, habiéndose comprobado hiperfunción en atletas profesionales y en la anorexia nerviosa, dos situaciones que normalmente se asocian con peso normal o bajo.

Una perspectiva complementaria, es la que aporta otro trabajo (46), que parte de la observación de que los obesos, disponen de menor número de receptores de dopamina D2 en el núcleo estriado, de la misma forma que ocurre en el síndrome por déficit de atención. La dopamina, tiene efecto modulador sobre el circuito fronto-estriado-cerebelo, mejorando problemas de impulsividad, hiperactividad y falta de atención, el sistema dopaminérgico de recompensa es deficitario en la obesidad. Algunos alimentos, tienen el mismo efecto sobre los sistemas de recompensa, que las drogas de abuso, de manera que en realidad se comportan como adictivos y substitutos de estas.

Una publicación que examina, la adicción a la comida, como concepto psicológico (47), concluye que aunque la adicción a sustancias de abuso, presenta diferencias notables, en cuanto a los circuitos neurales implicados, al tipo de elemento adictivo crítico, y en cuanto a la respuesta en situaciones de privación, hay varios argumentos que apoyan este modelo propuesto. Por ejemplo, los modelos animales de adicción a la comida, más concretamente a ciertos tipos de comida, altamente energética y con gran contenido en carbohidratos, son superponibles a los de adicción a drogas, como también lo es la forma de obesidad motivada por atracones, caracterizada por episodios recurrentes de consumo incontrolado y rápido de grandes cantidades de comida.

Para completar esta percepción, referente a los aspectos adictivos de la obesidad, otro trabajo (48) explora esta cuestión. Afirma que la alimentación y el peso corporal, están bajo regulación homeostática.

La capacidad de resistir la ingestión de alimentos de alto contenido calórico y muy sabrosos, depende del autocontrol, de la misma forma que el consumo de drogas. Por eso, los trastornos en los procesos neurobiológicos de recompensa y control inhibitorio conducen a la toma compulsiva de alimentos y drogas. Se sabe que alimentos y drogas, compiten por superponerse en los circuitos de recompensa cerebral dopaminérgico. A su vez las neuronas dopaminérgicas reciben proyecciones de zonas cerebrales relacionadas con la memoria, emociones, estado de alerta, control cognitivo y respuestas del sistema nervioso autónomo. En obesos, como en pacientes

con adicción a drogas, se ha comprobado que la débil respuesta del sistema dopaminérgico conduce al abuso de drogas o de la alimentación. El córtex orbito frontal se encuentra reducido en obesos, y aumentado en la situación biológicamente opuesta, como es la anorexia nerviosa. Algunos alimentos son especialmente adictivos, como los azucarados y grasos, en realidad son gratificantes porque proporcionan ventajas biológicas, pero en un medio ambiente, en el que son ubicuos la tentación es un riesgo permanente.

El desarrollo de la idea, de que algunos alimentos, tienen capacidad adictiva, ha conducido al estudio sistemático de esta posibilidad (49), así diversos trabajos experimentales en animales de laboratorio, han puesto de manifiesto que ratas con predisposición a la obesidad, muestran cambios cerebrales y mayor susceptibilidad a la conducta adictiva que ratas de peso normal. Se ha comprobado también, que ratas alimentadas con dietas ricas en grasas, no muestran síntomas de privación a los opiáceos, al administrarles Naloxona, indicando por tanto algún tipo de anomalía en estos receptores. Este tipo de dietas, abundantes en grasas, promueven la obesidad y estimulan su consumo, por si mismas, perturban el funcionamiento del sistema mesolímbico de recompensa, que es además el que está involucrado en los procesos de drogadicción, por requerir mayor estímulo dada la menor sensibilidad de los receptores dopaminérgicos.

Otro trabajo, tiene como punto de partida de su estudio, lo que se ha denominado nutrición emocional (50), haciendo referencia con esta idea a la ingestión excesiva de alimentos, provocada o facilitada por la dificultad de manejo de situaciones estresantes, y que en pacientes post operados de cirugía bariátrica produce una pérdida insuficiente de peso, y un retorno a niveles de IMC casi iguales a los previos a la cirugía. Se describen tres tipos, el primero de ellos es la alimentación por atracones, los otros dos son el picoteo continuado y la alimentación con consumo regular de alimentos. Plantea, que a los pacientes con obesidad mórbida, se les presenta la misma disyuntiva que trabajos anteriores han puesto de manifiesto, a la hora de mantener un punto de equilibrio en sus vidas, es decir que la alimentación para ellos supone una forma de compensar las deficiencias emocionales y situaciones estresantes, que no son capaces de asimilar de manera consciente y reflexiva, y propone un tratamiento cognitivo conductual que les permita tener una salida diferente, de la compensación con alimentos de las situaciones frustrantes y desagradables, que inevitablemente se producen a lo largo de la vida.

5.7.4 Repercusión de la obesidad en la esfera cognitiva

Es conocido, el mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer en obesos, así como el desarrollo de atrofia del lóbulo temporal, como manifestaciones de un peor pronóstico neurocognitivo, pero un aspecto sobre el que la investigación no se había fijado hasta recientemente, es la asociación entre obesidad y trastornos de la función ejecutiva (51), lo pone de manifiesto este estudio, en sujetos por otra parte sanos, por tanto sin presentar comorbilidad que pudiese ser el origen de esta diferencia. Estos sujetos, mostraban una disminución en el rendimiento psicológico en diversos test que exploran el tiempo de reacción, vocabulario y funciones numéricas simples. En el mismo sentido, se expresan los resultados de otro estudio, (52) que muestra el rendimiento neuropsicológico de un grupo de obesos con IMC > 40, con un rendimiento memorístico menor, y mayor número de errores repetitivos en los test de inteligencia.

Para terminar con este apartado, algunas consideraciones sobre la relación entre alimentación, peso, depresión y tasas de suicidio. Estas relaciones, nos dan una idea, de que se trata de cuestiones de mayor calado de lo que en principio podría parecer, dado que las estructuras neurales básicas, con implicaciones endocrino metabólicas, el comportamiento instintivo y emocional, están íntimamente imbricados y no es sencillo tirar de uno de los hilos, sin que tenga repercusión sobre el conjunto.

Uno de los trabajos, un meta análisis de estudios publicados, relaciona de una forma manifiesta la obesidad y la depresión (53), concluye que los resultados de la revisión, muestran una moderada relación de la obesidad, con la presencia de depresión, en especial la obesidad abdominal con un riesgo relativo de 1.38, algo mayor que la obesidad en general que es de 1.26.

5.8 Obesidad y riesgo de suicidio

Ahondando algo más en este argumento, hay estudios que relacionan las tasas de suicidio con la obesidad, sin embargo los resultados son un tanto paradójicos, puesto que a mayor riesgo de depresión, como hemos visto que sucede en la obesidad, deberíamos encontrar mayores tasas de suicidio, los resultados, sin embargo, en algunos estudios muestran lo contrario. El primero de los trabajos (54), concluye que el seguimiento prospectivo de una extensa cohorte de varones, permite comprobar una disminución del riesgo de muerte por suicidio, de forma que a mayor IMC menor riesgo, con un claro gradiente entre los valores altos de IMC > 30, de 13 por 100.000 personas/año, a 52 por 100.000 con IMC < 21.

El segundo es un estudio ecológico, más amplio con datos de EEUU (55), concluye que los estados con tasas de obesidad mayores, tienen menores tasas de riesgo de suicidio, con una magnitud de correlación de $r = -0.59$, después de ajuste multivariable.

Para completar, con otra pincelada el cuadro, una revisión de 28 trabajos centrados en el riesgo de suicidio después de cirugía bariátrica(56) comprueba que los obesos mórbidos, que parten de tasas de suicidio menores que personas sin obesidad, cuando pierden peso y se van normalizando metabólicamente, presentan tasas de suicidio mayores que la población general. Actualmente, no hay una hipótesis que permita explicar estas observaciones, ya que hay publicaciones que muestran un mayor índice de suicidios en obesos, en clara relación con la situación estigmatizante de la obesidad. Lo que si resulta cierto, es el mayor riesgo después de la cirugía bariátrica, por lo que se recomienda tener esto presente durante el seguimiento de estos pacientes.

Un artículo reciente (57), resume estas cuestiones, subrayando que cuando el paciente presenta dos trastornos psiquiátricos, el riesgo de ineficacia de la cirugía es alto, también lo es, la recuperación de las cifras iniciales de IMC. Recomienda el tratamiento cognitivo-conductual que resulta eficaz independientemente del grado de obesidad y de trastorno alimentario preexistente. Hace hincapié, en el riesgo de alcoholismo y de suicidio postcirugía y subraya que la ansiedad y el trastorno bipolar, no mejoran después de esta, aunque si lo hacen la memoria, la atención y la función ejecutiva.

5.9 Un paradigma integrador

El resumen global de estas publicaciones, conduce al esbozo, de un cambio en el modelo etiopatogénico de la obesidad. Lo sintetiza un artículo (58) que desarrolla esta idea. Considera una simplificación el planteamiento convencional de la obesidad, como una mera cuestión de metabolismo homeostático energético, sin tener en cuenta la influencia de los factores genéticos, sociológicos y psicológicos, además del estilo de vida actual. El reconocimiento del estrés crónico, como factor que modifica el comportamiento, la biología y la motivación, junto con el perfil de personalidad que son claves en cualquier intento de reducción de peso, incluso después de la cirugía bariátrica, son puntos de partida de esta concepción.

El estrés crónico acaba por modificar los hábitos dietéticos de las personas que lo padecen, que se vuelcan en consumir alimentos de gran contenido

calórico. La ingestión de estos alimentos activa los circuitos de recompensa, además del sistema orexinérgico-hipocretinérgico, que potencia este circuito, y acaba por crear un círculo vicioso, del que no es posible salir por la mera voluntad. Las dietas, y los medicamentos empleados en el tratamiento de la obesidad, el ejercicio físico, la terapia conductual y la terapia cognitiva conductual, incluso la cirugía bariátrica, no sirven de mucho, si no hay un cambio en la actitud, perspectiva y costumbres de los pacientes obesos.

Esta concepción, lleva al planteamiento de soluciones que deben tener en cuenta la complejidad inherente a los factores que están en juego, por una parte personales biológicos, por otra, no menos importante sociales, y económicos.

6 Condicionantes histórico-socioeconómicos

6.1 Posibles causas sistémicas

Además de la medicina y la biología, la investigación en otros campos de la ciencia, aporta perspectivas diferentes y complementarias, esclarecedoras sobre ciertos aspectos, que solo habían quedado esbozados por estas dos disciplinas científicas, posibilitando dar coherencia y sentido a los matices y detalles que la mera perspectiva biológica no permite. Aportando entonces una visión de conjunto e integradora sobre los datos, sociológicos, económicos, medioambientales y políticos de que se dispone, y que se sabe, tienen influencia en la pandemia.

Este apartado lo titulo “Posibles causas sistémicas”, porque las relaciones causales, a las que apuntan los factores mencionados, son de naturaleza ecológica, en otras palabras, se trata de estudios sobre grandes poblaciones, por lo que la validez lógica de la cadena causal, se percibe de menor consistencia. Por otra parte, son causas sugerentes de provocar los efectos psicológicos, que favorecerían la aparición de obesidad en grupos de población tan extensos, pero como es natural no hay, y posiblemente no habrá estudios prospectivos de tan gran magnitud, que permitan la comparación con un grupo control, lo cual sería la prueba incontestable de la relación causa efecto. Sin embargo, lo cierto es que las circunstancias que más adelante se detallan, como es el desarrollo económico de los países, están intrincadamente relacionadas con los modos de vida actuales, y también, las condiciones respecto al modelo de consumo, factores socioeconómicos, y empleo del tiempo libre, que se van homogeneizando y pareciendo cada vez más. De hecho, los países emergentes intentan copiar

los modelos económicos de países desarrollados, y con ello la forma de vivir acelerada, industrializada y mecanizada de nuestros días, por lo que las condiciones de vida, empiezan a tener una uniformidad que no depende de la zona geográfica en la que uno haya nacido. Estas condiciones, son el factor subyacente básico que se encuentra en la raíz de estas posibles causas.

6.2 Factores socioeconómicos y ambientales

A este propósito se refieren sendos trabajos, que estudian la epidemia de obesidad, uno de ellos lo hace de manera global, y desde el punto de vista de la sociología, el otro desde el punto de vista de la toma de decisiones sociopolítica.

6.2.1 Modelo económico-productivo y estrés

El primero de ellos (59), analiza, lo que llama los dos grandes factores explicativos dominantes, como causa de obesidad, es decir la mayor disponibilidad de alimentos y la disminución del ejercicio físico, consecuencia esto último de la menor demanda física en el trabajo, a su vez producido por cambios en el progreso tecnológico y la consiguiente reducción en el número de horas trabajadas.

Subraya lo que denomina, la explicación mecanicista individual, que considera la obesidad como un trastorno de la conducta del individuo, más que una condición socio ambiental, lo que en otros trabajos se ha llamado ambiente obesogénico, refiriéndose con esto a los cambios que se han producido en sociedades opulentas, y los que se están produciendo a escala global también en países emergentes. Aunque estos dos factores, son necesarios para que se desarrolle la epidemia, no son suficientes para explicarla.

El modelo racionalista, supone una conducta humana racional y algorítmica, en cualquier circunstancia de la vida, y no considera la complejidad que aportan los factores biológicos, sociológicos, económicos, y ambientales, que diversas investigaciones han puesto de manifiesto, y que influyen de una forma condicionante e inevitable en esta epidemia, por lo que al no tenerlos en cuenta en su explicación, esta resulta simplista e incompleta, ya que ignora parte de las influencias ambientales, que intervienen en el comportamiento de la persona individual.

Este trabajo, propone que las condiciones socio ambientales, generadoras de estrés son determinantes en la aparición y mantenimiento de la epidemia. Los estudios de laboratorio en animales, y en humanos, han puesto de manifiesto que en situaciones estresantes, se tiende a elegir una dieta rica en grasa y azúcares, como modo de mitigar las sensaciones de amenaza del exterior que se perciben. Por otra parte, el modo de producción actual globalizado, es lo que los estudiosos de la economía llaman de destrucción creativa, que genera una incertidumbre incesante y generalizada.

Puesto que el trabajo es la forma de ganarse la vida más común, resulta uno de los factores que mayor importancia tiene en la construcción de la autoestima, como representación, esta de lo que se ha conseguido socialmente. Supone además, la mitad del tiempo que nos mantenemos despiertos, por lo que la inseguridad en el empleo, los ambientes de trabajo agobiantes, y lo que denomina, la creciente desigualdad e inseguridad resultantes provocan una situación de estrés crónica, en todo semejante al ambiente de laboratorio de los animales a los que observamos y que desemboca en el resultado que comprobamos como epidemia. A este respecto refiere datos contrastables, aunque los proporciona del país de origen del estudio que son los EEUU.

Aunque las cifras de prevalencia de obesidad, han venido aumentando desde hace al menos un siglo, los datos de que disponemos en las décadas entre 1960-1980, se mantuvieron estables, en parte porque la situación social permitía una perspectiva optimista, con aumentos progresivos en salarios y expectativas de mejora social. Los datos sobre prevalencia, comenzaron a mostrar proporciones epidémicas a partir de 1980, encontrando en este estudio, una vinculación con la inseguridad relativa, el mayor costo de los servicios de salud, el aumento de la población en prisiones y en definitiva un aumento de la incertidumbre y su repercusión en el bienestar psicológico. Considera la epidemia de obesidad, como el síntoma de una sociedad enferma, en la que la búsqueda de la mayor eficiencia productiva y el crecimiento económico, en países donde hace tiempo, que la seguridad material se resolvió, no tiene sentido.

6.2.2 Economía global y cambios del estilo de vida

En contraste con esta perspectiva crítico-sociológica, el segundo de los estudios (60), aporta una visión más pragmática y optimista, hace referencia a los dos trabajos publicados en OBESITY RESEARCH y The Lancet, como punto de partida del reconocimiento de la OMS, de que se

trata de un problema global, con enorme repercusión en la salud de centenares de millones de personas, y destaca la obesidad infantil como uno de los retos emergentes, de salud pública.

Considera la epidemia, una consecuencia indeseada de la globalización actual, los cambios en el estilo de vida y dieta que se han producido en todos los países del mundo, consecuencia de ajustes económicos estructurales y de la liberalización de la economía. Dando un toque de atención, respecto a las ayudas a la agricultura, y recomendando una reformulación de estas, por ejemplo, empleando los impuestos de alimentos no sanos, como la carnes, para reducir el precio de otros más recomendables como las frutas y verduras. Considera otros factores como el desarrollo urbano, nivel social, e ingresos y su repercusión en la forma de emplear el tiempo libre, la actividad física y los cambios de conducta necesarios para abordar la solución de este problema. Al mismo tiempo, que se aportan datos sobre estudios y medidas gubernamentales, como el proyecto del Norte de Karelia, o el estudio de las siete ciudades en China, que han resultado eficaces para modificar la prevalencia de obesidad y las enfermedades asociadas.

Otros dos trabajos, que aportan una perspectiva global y esclarecedora sobre esta epidemia, plantean cuestiones que engloban el modelo biológico explicativo, centrado en la conducta individual, como una parte más del conjunto, para tener en cuenta otros factores sociales, económicos, e históricos que están interviniendo de manera, en apariencia imperceptible, desplazados por la explicación racional-mecanicista, centrada en la conducta individual, que el artículo citado anteriormente de Wisman y Capehart, destaca como la explicación predominante.

El primero de ellos(61),destaca la paradoja que plantea, una sociedad que por una parte tiene un discurso, en el que aparenta abominar de la obesidad, y por otra una actitud que la favorece plenamente. Reconociendo el aumento en las cifras de prevalencia, que de manera global y planetaria se han venido produciendo en las 3 últimas décadas, destaca como causa próxima lo que denomina el marco conductual, es decir el comportamiento y la responsabilidad individual, fundamento del modelo explicativo predominante. Resalta las diferencias, que la investigación ha puesto de manifiesto como el gradiente norte-sur, influenciado por la diferente distribución de la riqueza, los cambios en la manera de vivir de estas últimas décadas, con la repercusión en el gasto energético y actividad física que tienen, componiendo esto uno de los términos de la ecuación.

El marco sistémico, que está detrás de los factores que influyen en la conducta individual, tiene que ver en uno de sus aspectos, con la cadena alimenticia, es decir los productos que se venden, los precios y las subvenciones que tienen, que favorece la elección de los que tienen un alto contenido calórico y son menos sanos. Por otra parte las compañías farmacéuticas, desarrolladoras de nuevos medicamentos para el tratamiento de la obesidad, como es lógico tienen puestos sus intereses en las ganancias que la investigación les ha de reportar, más que en un verdadero interés en reducir las cifras de prevalencia.

Aparte de estas razones, a los medios de comunicación, centrados en el espejismo de la conducta y responsabilidad individual, les pasa desapercibido las circunstancias que influyen de manera decisiva en el comportamiento en masa de la población.

Un tercer estudio, enfoca la cuestión desde un punto de vista económico (62), en el sentido de que, la gente encara el cumplimiento de sus metas, con los recursos de que dispone, básicamente en tiempo y en dinero. Los cambios en un área, suponen ajustes en otra, y así se mantiene un equilibrio dinámico. Se ha observado un aumento del crecimiento por un factor de dos, de la industria del tiempo libre deportivo, y simultáneamente un mayor aumento de la industria del tiempo libre sedentario, en un factor de cuatro. El número de calorías ingeridas se mantuvo constante entre 1970 y 1980, pero desde entonces sufrió un aumento progresivo. Añadiendo a esto, que se ha venido sucediendo una disminución del precio de la comida de alto valor calórico, pero un aumento en el precio de las frutas y verduras, y recomienda por parte de las autoridades sanitarias mensajes en positivo para favorecer el consumo de frutas y verduras y mensajes negativos para reducir el consumo de bebidas azucaradas.

7 Las consecuencias sociales de la obesidad

A pesar de que para el público en general, la obesidad se asocia a un padecimiento crónico, que se acompaña muchas veces de otras enfermedades, la sociedad mantiene una actitud ambivalente, por la que al tiempo que se muestra una cierta compasión por el obeso, se le culpa de esta situación y se le estigmatiza de diversas formas (63). La discriminación se fundamenta en la atribución de cualidades negativas, que se concretan en la calificación del obeso como perezoso, torpe y desmotivado.

La atribución de causalidad, concluye que el mantenimiento del peso tiene que ver básicamente con el control voluntario de este, de manera que factores externos se consideran irrelevantes o de mucha menor importancia, cuestión rotundamente falsa, como se ha discutido extensamente en la etiología y patogenia. La cuestión pasa a ser de interés, porque no queda en la mera opinión, si no que se traduce en un juicio de moralidad y carácter, para lo que se concreta en actitudes que pretenden castigar al obeso, con la supuesta intención de reconducir la desviación del comportamiento social percibido.

Esta actitud hacia el obeso, se materializa de manera bastante (64)sorprendente, en que los propios pacientes cuando son tratados por un médico obeso, tienen menos confianza en él, y no solo los pacientes de peso normal, sino también los propios pacientes obesos.

La actitud estigmatizante a su vez, se traduce en una menor empatía hacia el obeso, desdén y persecución en casos concretos, con repercusión en ocasiones devastadora y destructiva, y que en cualquier caso produce un efecto pernicioso, porque hace más difícil la ayuda a estas personas.

8 Enfermedades asociadas a la obesidad

El número de enfermedades relacionadas con la obesidad es muy elevado, para hacerse una idea, sirva como ejemplo la siguiente tabla (tabla 6) tomado del consenso SEEDO 2007, que sin ser exhaustivo, refleja las más frecuentes. Por otra parte, un aspecto del análisis de los casos que se presentan en este estudio, lo he centrado en algunas manifestaciones de la comorbilidad que se desarrolla en la obesidad, concretamente en los factores de riesgo cardiovascular, HTA, diabetes tipo II, metabolismo del ácido úrico, dislipemia, adipoquinas y hepatopatía de la obesidad.

Tabla 6. Alteraciones asociadas a la obesidad

Enfermedad cardiovascular arteriosclerótica

- Cardiopatía isquémica
- Enfermedad cerebrovascular

Otras alteraciones cardiorrespiratorias

- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Insuficiencia ventilatoria
- Síndrome de apneas obstructivas del sueño

Alteraciones metabólicas

- Resistencia a la insulina y diabetes tipo 2
- Hipertensión arterial
- Dislipemia aterógena
- Hiperuricemia

Alteraciones de la mujer

- Disfunción menstrual
- Síndrome de ovarios poliquísticos
- Infertilidad
- Aumento del riesgo perinatal
- Incontinencia urinaria

Digestivas

- Colelitiasis
- Esteatosis hepática
- Esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis
- Reflujo gastroesofágico, hernia de hiato

Músculo-esqueléticas

- Artrosis
- Lesiones articulares
- Deformidades óseas

Otras alteraciones

- Insuficiencia venosa periférica
- Enfermedad tromboembólica
- Cáncer (mujer: vesícula y vías biliares, mama y endometrio en posmenopausia; hombre: colon, recto y próstata).
- Hipertensión endocraneal benigna
- Alteraciones cutáneas (estrias, acantosis nigricans, hirsutismo, foliculitis, intertrigo)
- Alteraciones psicológicas
- Alteraciones psicosociales
- Disminución en la calidad de vida
- Transtornos del comportamiento alimentario

8.1 Obesidad y cáncer

La relación entre obesidad y factores de riesgo cardiovascular, es conocida desde hace mucho tiempo, sin embargo no lo era tanto la relación entre obesidad y cáncer, que se ha ido definiendo y concretando en las últimas tres décadas. La contribución del exceso de peso, a la carga total de mortalidad por cáncer, depende de dos factores, el primero es el riesgo relativo de muerte por cáncer en personas con sobrepeso y obesos, y el segundo factor es la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población (65).

Se estima, que en la Comunidad Económica Europea un 5% de la incidencia del cáncer es debida al exceso de peso (66), aunque en EEUU esta proporción puede llegar a ser del 14% en hombres y del 20% en mujeres (67). Hoy se sabe, con respecto al cáncer de mama, que el sobrepeso, tiene un efecto protector en la premenopausia, pero aumenta el riesgo de recurrencia y disminuye la supervivencia en pacientes obesas.

En el cáncer de endometrio, hay una asociación consistente en todos los estudios epidemiológicos, que relaciona la obesidad, con un aumento de riesgo relativo de 4.5 (67). El cáncer de colon y recto aumenta el riesgo relativo de 1.2 a en obesos, detectándose una diferencia de género, se ha encontrado en hombres, pero no siempre en mujeres. El cáncer renal, es otra neoplasia relacionada con IMC elevado, sin diferencia entre hombres y mujeres.

En el cáncer esofágico, se ha detectado un aumento de la incidencia 2-3 veces en el tipo histológico de adenocarcinoma, pero no en el carcinoma escamoso, tiene relación con la mayor incidencia de reflujo gastroesofágico que se asocia con la obesidad. En el aumento de la incidencia del cáncer de hígado, tiene que ver la asociación entre la esteatohepatitis no alcohólica, claramente identificada como factor de riesgo, la resistencia a la insulina que precede a la esteatohepatitis y la inflamación (68).

En cuanto a los mecanismos fisiopatológicos, que relacionan la obesidad con la aparición del cáncer, se conocen suficientemente, para algunos tipos de cáncer con componente endocrino, como el de endometrio. Sin embargo para la mayoría de neoplasias que tienen relación con la obesidad, la evidencia actual, sugiere una combinación de factores, dependientes de la maquinaria celular del adipocito, que de una forma coordinada, con otros mecanismos, acaban provocando los cambios que conducen a la aparición de la neoplasia. Uno de ellos es la Leptina, que esta aumentada en la obesidad, sirve además como parámetro marcador de la masa de tejido

adiposo. Es a su vez, un modulador de la función inmune, de la producción de citoquinas y de factores de la angiogénesis.

Contribuye también, la disminución de Adiponectina, que se da en la obesidad, segregada por el tejido adiposo, con efecto sensibilizador de la insulina y que disminuye la secreción de citoquinas y con ello su efecto inflamatorio, por inhibición del factor potenciador nuclear K-Light de células B (NF-kB). El efecto final es una mayor secreción de citoquinas inflamatorias como el Factor de necrosis tumoral(TNF) y la interleukina-6, además de la activación de los macrófagos, que amplifican el microambiente inflamatorio. El aumento en los niveles de factor de crecimiento vascular endotelial ((VEGF) y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI)1, además de producir un estado inflamatorio crónico de baja intensidad, promueven la aparición de tumores inhibiendo la apoptosis, a lo que también contribuye el aumento crónico en los niveles de insulina, que promueve la síntesis de Factor de crecimiento insulino-like (IGF-1). Todos estos cambios, son los que en la actualidad se sabe que conforman el microambiente que es caldo de cultivo para la aparición de las neoplasias.

8.2 Obesidad como factor de riesgo cardiovascular

El proyecto de estudio, de las enfermedades cardiovasculares, iniciado en Framingham, en 1948, ha permitido, a lo largo de más de seis décadas relacionar múltiples factores de riesgo con eventos cardiovasculares. Los niveles de colesterol, la hipertensión arterial, factores psicosociales y la obesidad entre otros.

La relación entre cifras de TA y mortalidad cardiovascular es bien conocida, tiene una expresión lineal y predecible, desde las cifras consideradas normales hasta las de franca hipertensión. La prevalencia de diabetes aumentó desde el 4.9% en 1990 al 7.3% en el año 2000, siguiendo una trayectoria paralela al aumento en el IMC. El grafico de riesgo relativo de aparición de diabetes tipo II, muestra una forma logarítmica a partir de un aumento en el peso de 5 Kg(69). Sin embargo, si se toma como referencia el IMC, para definir la obesidad, la mortalidad total y cardiovascular, sigue una curva en forma de U, con la menor mortalidad entre los valores de 22 y 25.

Esta tendencia es evidente, no sólo en la población general, sino también en sujetos con mayor riesgo de mortalidad, como los pacientes con enfermedad arterial coronaria. Cuando el IMC se sitúa entre 30.0 y 35.0, la supervivencia se reduce en 2-4 años, básicamente por enfermedades cardiovasculares y de 8-10 años cuando el IMC es >35 (70). La relación

entre obesidad y factores de riesgo cardiovascular, es a su vez compleja. Cuanto mayor es el IMC mayor riesgo hay de desarrollar diabetes, HTA y resistencia a la insulina. Sin embargo, dentro de las diversas categorías de IMC, el parámetro de cintura discrimina con mayor precisión los pacientes que desarrollan el síndrome metabólico (71).

Para hacer aún más precisa la relación entre parámetros biológicos y mortalidad cardiovascular, el artículo en el que se analizan los factores mecanísticamente relacionados con la resistencia a la insulina (72), como son triglicéridos, HDL-colesterol, TA diastólica, glucosa y ácido úrico; concluye de manera clara que la medida de cintura es un mejor predictor de enfermedad cardiovascular, variando apreciablemente para cualquier medida de IMC. Finalmente los valores de ácido úrico, glucemia en ayunas, triglicéridos y presión arterial diastólica son predictores de mortalidad cardiovascular.

El documento publicado en la revista Circulation, con el aval de la American Heart Association, con fecha de Abril de 2011, (73), es un resumen del conocimiento actual, acerca de la influencia de los procedimientos quirúrgicos en el tratamiento de la obesidad, respecto a la reducción de riesgo después de la intervención. En cuanto ala pérdida de peso se refiere, destaca el papel preponderante de la cirugía de bypass, con pérdida de 62.6% de exceso de peso , respecto a la más frecuente de las intervenciones restrictivas, la gastrectomía tubular, a la que atribuye un 49.4%. Hace referencia ala desaparición de la diabetes, mejoría del perfil lipídico y la inflamación, el hígado graso no alcohólico, la hipertensión sistémica, apnea del sueño y la mejoría en parámetros cardiacos. Finalmente, también en la mejoría en la supervivencia global de los pacientes intervenidos.

8-2.-1 Lípidos y obesidad

Se estima que la obesidad, representa la segunda causa de muerte en EEUU, después del hábito de fumar. Uno de los estudios, que demuestran de manera gráfica y meridianamente clara la relación entre el IMC y los factores de riesgo cardiovascular, dependientes del aumento de peso, se publicó en 2000. Se trata de un sub análisis del NHANES III, (74), en este estudio se incluían cuatro categorías de IMC desde <25 a >30, poniéndose de manifiesto que la TA sistólica era 9 mm Hg en hombres y 11 mm Hg en mujeres, mayor en la categoría más alta de IMC, comparada con la más baja. La diferencia en la TA diastólica, era de 7 mm Hg para hombres y de 6 mm Hg en las mujeres. La prevalencia de hipertensión, aumentaba a medida que lo hacia el IMC, desde el 15% con IMC <25 al 42% con IMC de >30. Las cifras

de colesterol seguían un patrón similar, y aumentaba de 193 mg/dL, entre hombres con el menor IMC a 211 mg/dL en la categoría más alta, la prevalencia de hipercolesterolemia oscilaba del 13% en la categoría más baja al 22% en la más alta, este aumento en la prevalencia era más acusado entre los hombres jóvenes, de manera que en el grupo de edad de 20 a 39 años, con IMC de >27 el aumento en la prevalencia era más del doble que en hombres de esa edad con IMC <25 . Esta relación se mantenía, en los análisis de regresión, después de controlar para el nivel de educación, hábito de fumar, raza y grupo étnico.

Otro estudio realizado sobre una gran muestra de población, en el que se evidencia esta relación positiva entre el aumento en el IMC y los niveles de colesterol, es el que llevaron a cabo sobre una muestra representativa de la población japonesa de más de 20 años, (75). En los resultados de esta gran muestra se evidencia, un claro desplazamiento hacia la derecha de la curva de los valores, desde IMC 18.5 hacia los mayores valores con IMC >30 , con escasa diferencia, entre los niveles de colesterol que mostraban los sujetos con sobrepeso y los incluidos como obesos. Los coeficientes de regresión eran mayores en hombres que en mujeres, en todos los grupos de edad. La hipercolesterolemia aumentaba a medida que lo hacía el IMC, especialmente entre las edades de 25 a 44 años en hombres y entre los 25 y 49 años en mujeres, el aumento era menor en los grupos de edad más avanzada.

En tanto que los estudios antes referidos, que al ser de corte transversal, no posibilitan la conexión causal que permiten los de estructura longitudinal, muestran las relaciones estáticas, otro estudio, en el que se evidencian de forma clara estas relaciones es el realizado por Paul T. Williams (76). En este, se muestra, que mayores aumentos en IMC durante el seguimiento, lleva aparejado mayor riesgo de hipercolesterolemia. Como era de esperar, también el incremento de la cintura >4 ctms. en hombres y >6 ctms. en mujeres, aumentaban el riesgo de hipercolesterolemia. El riesgo de presentar niveles elevados de colesterol, depende más, durante el seguimiento, del aumento de peso, que del peso del que se parte basalmente. En este estudio se hace un ajuste en el análisis, según el IMC promedio, cuyo error de medida es diferente del error de medida del IMC y del incremento IMC.

8.2.2 Obesidad e hipertensión

En el apartado anterior, hacía referencia al análisis de los resultados del NHANES III, en el que se pone de manifiesto una clara relación entre el IMC y las cifras de TA. Pues bien, se reconoce actualmente, que la obesidad, representa el factor causal de la hipertensión esencial en el 65-75% de los casos en países industrializados, y también que supone el tercer factor de riesgo de cardiopatía isquémica, después de la edad y dislipemia (77). En nuestro país, más del 80% de los hipertensos tiene exceso de peso, y ambos factores de riesgo, la hipertensión y la obesidad, muestran una distribución geográfica similar. El riesgo de hipertensión es tres veces mayor en las personas con obesidad abdominal, se encuentra una elevada prevalencia de daño orgánico, como lo demuestra la mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, la mayor prevalencia de dilatación auricular izquierda, con el consiguiente riesgo de fibrilación auricular, el gasto cardiaco elevado, y el aumento del volumen plasmático (78).

Partiendo de estas consideraciones epidemiológicas, hay que subrayar, que lo que actualmente conocemos sobre la fisiopatología de la obesidad, y más concretamente sobre el síndrome metabólico, relaciona la obesidad con varias anomalías que se expresan en el sistema cardiovascular. Se detecta hiperactividad simpática, porque en la obesidad visceral, incluso sin hipertensión, la determinación de catecolaminas circulantes, noradrenalina y actividad simpática muscular, están aumentadas. Es la mayor actividad, del sistema nervioso simpático sobre el riñón, la que produce la mayoría de los efectos sobre la presión arterial en la obesidad, con la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se comprueba también, un aumento permanente de la frecuencia cardiaca, aunque a expensas de una disminución de la actividad parasimpática (79).

Parece que la resistencia a la insulina, es el factor clave, en la aparición de hipertensión; se desarrolla en la obesidad, y se limita inicialmente al musculo y tejido adiposo, causa hiperinsulinemia compensatoria, y es esta, la que provoca la hiperactividad simpática por su acción central, sobre el núcleo arcuato y el paraventricular del hipotálamo, aunque la respuesta amortiguada y anómala del barorreflejo carotideo, parece que influye también. El acumulo de grasa visceral, con las células inflamatorias que modifican la respuesta de los adipocitos, y provocan la liberación de adipoquinas, tiene también su papel en la hipertensión del obeso.

A este respecto la Leptina, que ejerce su acción a nivel de núcleo del tracto solitario, donde altera la actividad de las neuronas, que median la respuesta

cardiovascular a la activación del barorreflejo aórtico, actúa también sobre el prosencéfalo y centros cerebrales que regulan la actividad del sistema nervioso simpático.

La Adiponectina es otra adipoquina que tiene influencia en la obesidad, sus efectos son beneficiosos, sin embargo, pero en la obesidad, a medida que aumenta el IMC, disminuyen los niveles. La deficiencia de Adiponectina, contribuye a la aparición de enfermedad coronaria, esteatohepatitis e hígado graso no alcohólico. Sus niveles se relacionan negativamente con los de la glucosa e insulina.

8.2.3 Hepatopatía de la obesidad

La degeneración grasa del hígado de origen no alcohólico, es en la actualidad una de las causas más comunes de enfermedad crónica del hígado. En EEUU la más común, estimándose que un 30% de su población la padece, en relación con la enorme prevalencia de la obesidad y diabetes, interpretándose como la manifestación en el hígado del síndrome metabólico (80). La manifestación de la enfermedad en el hígado, básicamente se limita a dos formas, la primera de ellas es la degeneración grasa del hígado, que no tiene asociado un aumento de la mortalidad y se manifiesta como cambio graso simple. La segunda es la esteatohepatitis no alcohólica, que se asocia con una reducción en la supervivencia, con un aumento de la mortalidad cardiovascular fundamentalmente, además de un incremento en la mortalidad por cirrosis hepática, por progresión de la enfermedad hacia la fibrosis.

La patogenia está estrechamente ligada a la obesidad, a la resistencia insulínica y al síndrome metabólico. El aumento del estrés oxidativo que se detecta en la obesidad y los niveles bajos de Adiponectina, así como valores elevados de Leptina y el aumento de la apoptosis por el acumulo de ácidos grasos en las células hepáticas. Se considera un buen marcador de esta enfermedad la caspasa generada por citoqueratina (CK)-18. En otros estudios (81), se ha encontrado que los marcadores de la enfermedad, estrechamente correlacionados son el HOMAIR, péptido C, niveles de insulina, glucemia y triglicéridos, marcadores a su vez del síndrome metabólico. A mayor resistencia a la insulina, más severa la hepatopatía. Los valores de GOT y GPT, estaban elevados en el 54% de los casos, pero se detectaban cuando ya había presencia de esteatohepatitis y fibrosis.

Cerrando el círculo de causas y relaciones, un artículo publicado (82), demuestra de una forma contundente, que la Adiponectina es uno de los más importantes actores en la patogenia de esta enfermedad, siendo su

efecto protector, encontrando los valores más bajos en presencia de hepatopatía. De la misma forma predecible los valores más elevados de Leptina se encontraban a medida que aumentaba la severidad de la esteatosis.

Por otra parte, algunos alimentos, como ácidos grasos, bebidas con alto contenido en fructosa y carbohidratos, son promotores de la enfermedad. Otros factores, como el ejercicio físico, la cirugía bariátrica y los ácidos grasos poliinsaturados mejoran la hepatopatía. La pérdida de peso de al menos 10 kgrs. Mostraba mejoría en biopsias repetidas de hígado, en pacientes sometidos a cambios dietéticos y ejercicio físico prolongado (83).

8.2.4 Obesidad y diabetes tipo II

La actual pandemia de obesidad, con la sobrecarga que impone, en el coste sanitario, sobre el sistema nacional de salud, y la previsible en años venideros, si no se modifica su curso, en los países afectados, está generando la necesidad de conocer cuáles son los mecanismos que conducen desde la obesidad a la aparición de la diabetes. Hay datos, que relacionan de manera incontrovertible, la conexión entre el aumento en la prevalencia de obesidad y el incremento en la prevalencia de diabetes tipo II.

A finales del siglo XX, se publicaba un artículo(84),comprobando, que la tendencia secular en la incidencia de la diabetes tipo II, en México-Americanos aumento desde el 5.7% en el periodo 1979-1988, hasta el 15.7% en 1987-1996. En blancos no-hispanos pasó del 2.6% al 9.4% en ese periodo de tiempo. En el análisis de los datos, el IMC se configuraba como un factor predictor de primer orden, para la aparición de diabetes, y descartaba que este aumento, fuera debido al aumento en la supervivencia de los diabéticos. Avisando entonces del impacto que tendría en la salud pública, por sus efectos en el aumento de la morbilidad, mortalidad, y coste económico.

Más tarde, se han publicado otros estudios que relacionan los factores de riesgo metabólicos y su repercusión en la mortalidad cardiovascular (85), en este artículo, se subraya la correlación entre el IMC y la circunferencia de cintura. Vinculando, en dos gráficos visualmente ilustrativos, la relación entre el aumento de peso y el riesgo de desarrollo de diabetes, el artículo, hace un apartado sobre el debate, aun no resuelto, sobre la-s causa-s que subyacen en el origen del síndrome metabólico, y centra de nuevo la capacidad predictiva de la obesidad, como principal factor de riesgo en la aparición de diabetes.

Dos estudios recientes, realizados sobre población española, (86) (87), hacen hincapié, sobre esta cuestión. El primero de ellos en la prevalencia de diabetes en nuestro país, dando una cifra del 13.8%, y detectando un 6.8% de diabetes desconocida. Confirma que la diabetes está estrechamente ligada a la obesidad, hipertensión e hiperlipemia, y también que el riesgo de padecerla se incrementa cuando el nivel educativo y los ingresos son bajos. En el segundo trabajo, se destaca el coste directo por la enfermedad, y los indirectos por productividad pérdida, para el año 2009, estimado en 5119.2 millones de euros, asociado a los pacientes con diabetes, que se multiplica además cuando hacen aparición las complicaciones propias de esta enfermedad, como son la retinopatía, enfermedad vascular periférica, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular y problemas renales.

En España hay un refrán que afirma, que somos aquello que comemos. Aunque en la sabiduría popular, está la idea de que la diabetes, se origina por comer demasiados alimentos azucarados, la evidencia relativa a la causalidad de alimentos específicos o el total de calorías consumidas es escasa y contradictoria (88). En este editorial, se subraya el que la ingestión de carbohidratos refinados, en EEUU ha aumentado de manera dramática, coincidente con el aumento medio de peso en la población, la mayoría de carbohidratos procede de la fructosa del jarabe de maíz, en forma de bebidas azucaradas y alimentos procesados. Sin embargo la asociación entre la diabetes y las bebidas azucaradas, estaba mediada por el IMC, de manera, que el mayor aumento de peso se daba en aquellos que tomaban más bebidas. Hay que tener en cuenta que la fructosa tiene además otros efectos, uno de ellos es que estimula el apetito y suprime la sensación de saciedad.

Una modificación en el estilo de vida, reduciendo el peso, y realizando ejercicio físico regularmente, tiene repercusión decisiva en la reducción del riesgo de diabetes. Esto lo pone de manifiesto un trabajo en el que se ha hecho seguimiento, durante 10 años, de manera prospectiva a una cohorte de sujetos, (89), en este estudio, la principal conclusión, es que el grupo con un estilo de vida de bajo riesgo, definido este, como realizar actividad física moderada, para mantener el IMC < 25, seguir una dieta adecuada, abstenerse de fumar, y beber un vaso de vino al día. En el grupo de sujetos, que se cumplían estas premisas, , no hubo nadie que se diagnosticara de diabetes. La reducción de riesgo era proporcional y se prevenía la aparición de diabetes en un 80% teniendo en cuenta estos cuatro factores. Simplificando aún más, la incidencia se reducía en un 58%, con un programa estructurado, en el que se adoptaba una dieta baja en calorías y se mantenía actividad física consistente en andar a diario a buen paso. Esto

subraya de manera notable, que las medidas consistentes en adoptar un estilo de vida activo y sano, realizando ejercicio físico, siguiendo una dieta equilibrada, y evitando fumar reducen al mínimo o descartan prácticamente por completo el riesgo de diabetes.

8.2.5 Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina, es el factor de mayor importancia en la aparición de diabetes tipo II, síndrome metabólico, y desarrollo de enfermedad cardiovascular (90). El test del clamp euglucémico-hiperinsulinémico, que se acepta como estándar, y es la medida que proporciona, la que sirve de comparación con otros índices. El mayor inconveniente que tiene este test, es su laboriosidad, porque requiere de 2-3 horas para su realización, esto lo ha relegado a instrumento de investigación preciso, pero más difícil de poner en práctica. La medida que se ha utilizado en esta investigación es el HOMA-IR, una de las más empleadas en la investigación clínica. Desarrollado por Matthews en 1985, se acepta como valor de normalidad <2.5 , se emplea en grandes estudios epidemiológicos, por ser mínimamente invasivo, y tiene pequeñas variaciones en su correlación con el test del clamp, en función de la tolerancia a la glucosa, oscilando entre 0.51 en la diabetes tipo II, y 0.65 para la tolerancia normal a la glucosa.

8-3. Ácido úrico y obesidad

La percepción, de la función del ácido úrico, como factor de riesgo cardiovascular, ha cambiado en los últimos dos decenios, desde el papel clásico, en que se le asociaba como uno más de los factores, que producían el aumento del riesgo cardiovascular, además de la intolerancia a la glucosa, dislipemia e hipertensión, junto con la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina. Al papel que se le atribuye en la actualidad, considerado un marcador de riesgo, más que un factor de riesgo, puesto que su efecto antioxidante, se considera positivo en varias situaciones clínicas.

Se interpretaba la resistencia a la insulina, por su efecto sobre el transporte del ácido úrico en el túbulo proximal, la causa última de la elevación secundaria de las cifras de ácido úrico. Dos trabajos, muestran su relación con situaciones de aumento de mortalidad, relacionadas con un incremento en las cifras, de ácido úrico.

En el primero (103), se pone en duda, si se trata de un mero marcador de riesgo cardiovascular, como otros estudios afirmaban, puesto que el aumento en sus niveles conlleva un incremento gradual de TA sistólica, LDL

colesterol, triglicéridos e IMC, diámetro de cintura y glucemia en ayunas. Se detecta un incremento gradual en proteína C reactiva, se desarrolla esteatosis hepática y aumento en la ratio TG/HDL>3. En este mismo trabajo se muestra la relación entre el ácido úrico y las condiciones de riesgo cardiometabólicas precoces, antes incluso de la aparición del síndrome metabólico y de la obesidad.

Su participación como posible agente causal, en la esteatosis hepática, queda de manifiesto en otro trabajo (104), en el que parte con las salvedades expuestas previamente, en cuanto a que el aumento en las cifras de ácido úrico, es debido a los elevados niveles de insulina y estrés oxidativo. Se comprueba de una forma consistente, que la elevación en los niveles, se asocia de una manera proporcional con la aparición de hígado graso no alcohólico, y cuanto mayor la cifra, mayor la prevalencia y severidad de la hepatopatía.

Se comprueba, su papel como mediador, en el desequilibrio endocrino del tejido adiposo en modelos murinos de adipocitos cultivados, por su actividad pro inflamatoria, disminuyendo los niveles de Adiponectina y aumentando los de la proteína-1 quimiotáctica de los monocitos (MCP-1); al disminuir los niveles de ácido úrico, se produce una reducción de estos cambios (105).

Un estudio epidemiológico, realizado, sobre un grupo de población de casi medio millón de ciudadanos, en Taiwán, ha demostrado, por otra parte que la hiperuricemia coincide con un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular, comprobándose que por cada aumento de 1 mg. en los niveles de ácido úrico, se incrementa en un 3% en hombres y en un 5% en mujeres, (106).

Se reconocen también los efectos bioquímicos, relevantes respecto a la biología vascular e hipertensión, por sus efectos proinflamatorios, proliferativos y de disfunción endotelial. se sabe que inhibe la proliferación endotelial, estimula de forma directa el sistema renina-angiotensina, reduciéndose estos efectos perniciosos, con el tratamiento de alopurinol, o con el más selectivo inhibidor de la xantina oxidasa febuxostat (107).

En línea con estas afirmaciones, están los trabajos que lo relacionan de una forma directa con un aumento del riesgo cardiovascular (108), concretamente con un aumento de la mortalidad cardiovascular, después de ajustar por otros factores de riesgo, con un aumento de la mortalidad intrahospitalaria, y así los niveles de ácido úrico séricos en el cuartil más alto suponían un aumento de riesgo de muerte 3.7 mayor en pacientes con infarto agudo de miocardio (109).

Un estudio de corte transversal reciente (110) realizado sobre jóvenes y adultos con sobrepeso y obesos, tomando como referencia los valores de normalidad de personas consideradas sanas, teniendo estas últimas un IMC entre 18 y 23, relaciona los niveles de ácido úrico con los fenotipos de obesidad metabólicamente sana y metabólicamente perniciosa. Concluye que el ácido úrico es la única variable que predice la obesidad metabólicamente perniciosa, definiéndola como la que está presente con niveles de Leptina altos, Adiponectina baja, GOT/GGT elevada, fibrinógeno alto y medida de la íntima de carótida gruesa. En el mismo estudio los niveles de Leptina y Adiponectina se comportaron como predictores de obesidad metabólicamente perniciosa en adultos.

Resumiendo los argumentos, a los que hacen referencia los estudios anteriores, una publicación actual (111) explica, que tiene un doble papel, como antioxidante reduce el estrés oxidativo en ambiente hidrofílico, en personas sanas y sujetos sin factores de riesgo cardiovascular y metabólico. Pero en células de músculo liso endotelial, túbulo renal, hepatocitos y adipocitos, diferentes trabajos experimentales, han puesto de manifiesto su capacidad destructiva, a través de diversos mecanismos, aumentando el estrés oxidativo, y la apoptosis celular, en especial cuando hay un ambiente metabólico patológico o factores de riesgo vascular.

9 Historia natural y evolución de la obesidad mórbida

Que el aumento de la mortalidad, sigue un curso paralelo al aumento de IMC, es un dato conocido desde hace decenios, varios estudios prospectivos lo habían puesto de manifiesto en EEUU y países europeos. Las enfermedades que se desarrollan como consecuencia de la obesidad, en especial las de origen cardiovascular, diabetes y patología pulmonar, tienen mucho que ver con esto. También es conocido, que la obesidad severa, con IMC por encima de 40, tiene una mortalidad que es 2-3 veces mayor que la población de su misma edad.

Varios estudios, comparan la mortalidad y la calidad de vida de personas obesas con la población general, permitiendo un análisis más detallado de los indicadores, causas y evolución de la mortalidad en este grupo de población. Un estudio italiano(112), que contrasta la evolución de la cohorte de obesos con la población general, en un periodo de seguimiento de 26 años, comprueba unos índices de mortalidad de 2.78 para los hombres y de 2.1 para mujeres.

Para las mujeres, hay un aumento de la mortalidad paralelo y en clara relación con el incremento en el índice de IMC, no resulta tan previsible para los hombres, en los que se observó un aumento neto, pero menos regular, con salto del 2.44 en el IMC de 45-49.9, al 4.81 en IMC >50 . Se comprueba la existencia de una distribución bimodal en el exceso de mortalidad con dos picos, el primero entre los 25-29 años para ambos géneros, y el segundo a los 45-49 para hombres y 55-59 para mujeres. El análisis comparativo con estudios similares, arroja datos, como que en EEUU, en hombres la mortalidad es de 2.58 y en mujeres de 2.00, en Noruega 2.53 para hombres y 1.93 para mujeres y en Alemania 3.05 para hombres y 2.31 para mujeres.

Otros trabajos, plantean el seguimiento de manera diferente, y lo hacen comparando la morbimortalidad de la cohorte de obesos intervenidos quirúrgicamente con otra cohorte que presenta características similares en cuanto a edad, y distribución por géneros, pero no se han sometido al tratamiento quirúrgico (113). En este estudio, que se realizó con un seguimiento durante 5 años, de pacientes sometidos al procedimiento de banda gástrica ajustable laparoscópica, las conclusiones más destacadas son, la reducción de un 60% de mortalidad, a pesar de que la reducción del exceso de peso fue de menos del 40%. Se comprobó además, que otros factores que correlacionaban con la mortalidad total eran, el sexo masculino, la mayor edad y el IMC más elevado. El análisis comparativo con otros 6 estudios similares, muestra una reducción de mortalidad que va desde el 30 al 90%.

Un estudio retrospectivo, de 18 años de seguimiento, de pacientes intervenidos de Bypass gástrico (114), muestra una reducción de la tasa de mortalidad del 40%, después de ajustar covariables, la reducción de mortalidad era efectiva para todas las enfermedades combinadas de 52%, diabetes 92%, enfermedad coronaria 59%, y cáncer 60%. La reducción de mortalidad era más evidente en pacientes con IMC>45, en los que el riesgo relativo era de 0.56, cuando el IMC era<45 el riesgo relativo era de 0.72, excluyendo las muertes por cáncer en los primeros 5 años, la reducción del riesgo de muerte fue de 36%.

Otra de las conclusiones de este estudio, era que el riesgo combinado de muerte, más el riesgo de la cirugía durante el primer año, no difería de las tasas de mortalidad del grupo control. Un dato que aparece en este y en otros estudios, es que el riesgo de muerte por accidentes y suicidios se incrementa en un factor de 1.58, en relación probable, con los trastornos psiquiátricos que presentan este tipo de pacientes.

Otro estudio retrospectivo(115),llevado a cabo en una sola institución de EEUU, compara la evolución de pacientes sometidos a bypass en Y de Roux, con un grupo control de pacientes que no se intervinieron. La mortalidad a los 9 años de seguimiento, fue significativamente mayor, de 14.3% en los pacientes que no se sometieron a cirugía, respecto a los intervenidos que era de 2.9%, resultando en una reducción de mortalidad de 82%, otra conclusión de este estudio fue que el beneficio de la cirugía era mayor en pacientes de menos de 55 años y los que presentaban una obesidad con IMC mayor de 60.

Un estudio realizado con un punto de vista algo diferente (116), centra la atención, en la mejoría o desaparición de las enfermedades dependientes de la obesidad y la calidad de vida posterior a la intervención quirúrgica. Aunque el seguimiento de los dos grupos de pacientes fue más corto, de cuatro años solamente. Comparando el grupo quirúrgico con el grupo sometido a tratamiento médico, confirma el hecho conocido de reducción-desaparición de los casos de diabetes e hipertensión. Comprueba la mejoría en la calidad de vida, medido a través del cuestionario Moorehead- Ardel, considerado como el instrumento más usado para comparar diferentes técnicas operativas de diferentes cirujanos.

9.1 Diferentes fenotipos de obesidad

En el **apartado 8**, se detallan las enfermedades y comorbilidad asociadas a la obesidad, se describen las características de las anomalías metabólicas y biológicas. Hay otros dos fenotipos, menos conocidos, pero que la investigación esta perfilando, permitiendo matizar las diferencias de las formas en que se expresa la relación entre metabolismo y peso/IMC. Los contrastes entre obesidad y metabolismo casi normal, por una parte y normopeso, con metabolismo francamente patológico por otra.

9.1.1 El Fenotipo de Obeso, Metabólicamente Sano

Se conoce cada vez mejor, un subgrupo de obesos, a los que se ha dado en llamar obesos metabólicamente sanos (OMS), aunque se emplean también otras denominaciones, como obesidad metabólicamente normal, y obesidad metabólicamente benigna.

Estos representan una proporción que varía entre en 20-30%, del total de obesos. Se ha comprobado, que tiene menos acumulo de grasa visceral, mayor peso al nacer y un tamaño mayor de sus células adiposas. Presentan una sensibilidad normal a la insulina, niveles de colesterol favorables y TA normal, a pesar de ser obesos, según valores de IMC. Hasta ahora, en

estudios longitudinales, estos sujetos, no habían mostrado un mayor riesgo de desarrollar enfermedades propias de la obesidad.

Han comenzado a aparecer publicaciones, con resultado diferente, en algunas se demuestra que presentan mayor riesgo, aunque en otros estudios no se confirma este punto. En cuanto a la prevalencia de los dos fenotipos con perfil metabólico favorable, un trabajo reciente (117), la sitúa en el 51.3% de sujetos con sobrepeso y el 31.7% de obesos. Mientras que el 30.1% de hombres y el 21.1% de mujeres presentan un peso normal, con perfil metabólico desfavorable.

La prevalencia de anomalías metabólicas aumenta con la edad, en todos los grupos, sean de peso normal, sobrepeso u obesos. Otra publicación, que trata de perfilar los rasgos definitorios de este tipo de obesidad, identifica la proporción de grasa en hígado, como el marcador más adecuado para discriminar la sensibilidad a la insulina, encontrando que el espesor intima-media carotídeo, marcador de riesgo vascular, fue menor en sujetos con peso normal y también en sujetos obesos con sensibilidad a la insulina normal. Los niveles de insulina en ayunas de $<7.63 \mu\text{IU/ml}$, identifican a los sujetos con este fenotipo favorable (118).

Uno de los estudios recientes, que trata de resolver algunas de las incógnitas que plantean los resultados divergentes, de algunos trabajos, confirma que el grado de acondicionamiento físico, es mejor en obesos metabólicamente sanos que en obesos con deterioro metabólico, y que su capacidad de rendimiento físico es similar a sujetos con peso considerado normal, es decir con IMC <25 . El grado de acondicionamiento físico, es por otra parte un potente predictor de mortalidad global, y una variable potencial de confusión, si esta no se tiene en cuenta(119).

Otra publicación reciente, en la que se estudió la tasa de mortalidad global de este subgrupo de obesos, confirma que el riesgo de fallecimiento de obesos sanos, no fue significativamente mayor que los sujetos con peso normal, después de 15 años de seguimiento(120). Emplearon la definición de normalidad metabólica de tres formas diferentes, la primera toma como punto de referencia el HOMAIR <2.5 , una segunda emplea los criterios del síndrome metabólico, y la última una combinación de los dos. Confirman que tienen un perfil de riesgo intermedio entre sanos delgados y obesos con deterioro metabólico. Subrayan la afirmación de que, son necesarios al menos 10 años, para detectar el efecto del síndrome metabólico en las cifras de mortalidad.

Sin embargo, un artículo de reciente publicación, pone en duda la benignidad a medio plazo de este subgrupo de obesos, a los que se atribuye

nulo o escaso riesgo (121). La prevalencia del obeso con metabolismo sano, variaba entre el 3 y el 16%, menor que en la mayoría de publicaciones, posiblemente por una definición más estricta. El riesgo de transformación en diabetes es menor que en obesos metabólicamente deteriorados, pero mayor que en sujetos sanos con peso normal.

Por otra parte el criterio de normalidad metabólica, se establece en función de cómo se defina la población de base. Una proporción sustancial de individuos obesos-sanos, no lo son al cabo de 6 años de seguimiento, y presentan un riesgo de desarrollar diabetes similar al de obesos con deterioro metabólico. Una posible explicación, es que en la definición interviene el parámetro biológico HOMA-IR, como definición de la resistencia a la insulina, de manera que según se tome el punto de corte de normalidad, se incluyen en mayor o menor proporción situaciones tan diferentes como la tolerancia alterada a glucosa, o la tolerancia anormal a glucosa en ayunas, que presentan diferente capacidad de transformación en diabetes a lo largo de su evolución en el tiempo.

Para completar el perfil de este tipo de sujetos, con indicadores antropométricos de obesidad, aunque sin rasgos de deterioro metabólico, un trabajo reciente (122), destaca algunas de las características. Señala una prevalencia de obesidad metabólicamente sana en el 6.4% de la población total y el 28.9% de individuos obesos, los sujetos de estudio fueron separados, en tres categorías, los de peso normal, los que tenían sobrepeso y los obesos, y los parámetros distintivos, para considerarlos metabólicamente sanos, fueron los niveles de glucosa, HOMA-IR, triglicéridos, insulina y HDL.

Se comprobaron los factores asociados a la normalidad metabólica, que eran, una edad más joven, mayor nivel cultural, sexo femenino, consumo moderado de alcohol, altos niveles de actividad física y sorprendentemente, el hábito de fumar. Llama la atención, la diferencia de unos 8-12 años entre los sujetos metabólicamente sanos y los que comienzan a mostrar deterioro en los parámetros estudiados. Esto viene a confirmar, lo que otros trabajos ponen de manifiesto, en resumidas cuentas, que la normalidad metabólica se acaba perdiendo en el transcurso del tiempo, sea cual sea el punto de partida, sobrepeso u obesidad, si no se mantiene un nivel de actividad física, que es la variable subyacente en la reducción del perfil de riesgo cardiovascular.

Aunque no zanja de manera definitiva la controversia, un metaanálisis reciente (123), toma como grupo de referencia la mortalidad de sujetos de IMC entre 18-25, metabólicamente sanos. Puesto que son necesarios al

menos diez años, para que se manifieste la disfunción vascular y metabólica subclínica que deriva en mayor mortalidad global y cardiovascular, presentan estudios con este intervalo de seguimiento, y comprueban que los obesos metabólicamente sanos, muestran mayor mortalidad global y cardiovascular que sujetos con IMC normal y metabólicamente sanos, con un RR de entre 3.14 y 3.79, concluyen además, que todos los fenotipos con metabolismo anormal, presentan mayor riesgo con independencia de que sean de peso normal, tengan sobrepeso o sean obesos, con RR entre 2.7 y 3.09.

9.1.2 El Fenotipo de Peso Normal, Metabólicamente Obeso

Así como se han ido definiendo las características del obeso metabólicamente sano. En las dos últimas décadas, se ha venido concretando un subgrupo de individuos, que presentan las anomalías propias de la obesidad, al tiempo que un peso normal. A este grupo de sujetos se les ha venido llamando, metabólicamente obesos con peso normal.

En la actualidad, se reconoce como uno de los factores de mayor importancia, y al que se responsabiliza de las complicaciones mayores de la obesidad, el estado de inflamación crónica. Por citar algunos ejemplos de estas complicaciones, como son, la enfermedad coronaria, hígado graso y el cáncer que aparecen durante su evolución. Este estado de inflamación crónica se manifiesta por un aumento sistémico de citoquinas inflamatorias, reclutamiento y activación de leucocitos en los tejidos inflamados, y respuesta reparativa final. Cuando esto sucede en el tejido adiposo, los macrófagos y los adipocitos, activan a los monocitos de una manera similar a la respuesta endocrina, observándose niveles elevados de proteína C reactiva, Interleucina 6 y TNF-alfa, lo que acaba produciendo insulino resistencia.

Como ejemplo, de un estado de inflamación crónica, que desemboca en enfermedad sistémica y lesiones circunscritas, sirva la evolución de las placas de ateroma, que comienzan en un primer paso con la acumulación de monocito-macrófagos, estos evolucionan a células espumosas, que a su vez liberan mediadores pro inflamatorios, desencadenando finalmente la ruptura de la placa (124) (125).

Para identificarlos sujetos que presentan este fenotipo, Ruderman en 1981, proponía como definitorios la presencia de hiperglucemia, hipertrigliceridemia, HTA esencial, enfermedad coronaria prematura, hiperuricemia, obesidad central y bajo peso al nacer, además de peso

normal o IMC <25 . Recientemente, se ha propuesto, la necesidad de una definición más precisa de este subgrupo de sujetos, por tratarse de una situación frecuente, que por otra parte pasa desapercibida, puesto que el IMC está por debajo de los valores a los que atribuimos riesgo vascular(126).

Un artículo reciente, hace referencia a la prevalencia de este fenotipo en nuestro país, toma como referencia, las anomalías metabólicas y factores de riesgo cardiovascular que definen la situación, hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperglucemia, HDL baja, HOMAIR elevada y Proteína C reactiva elevada, considerando, que al menos dos de estos parámetros deben estar elevados, para incluir a los sujetos del estudio como metabólicamente anormales, concluye que la prevalencia de individuos de peso normal metabólicamente obesos es de 6.4%, representando un 16.8% del total de personas con peso normal (127).

En cuanto a la patogenia de esta situación, los trabajos citados (124, 125), resumen la cadena de acontecimientos, que conducen al aumento del riesgo cardiovascular. Las anomalías que están presentes, en estos sujetos, son el aumento de la grasa corporal, en términos absolutos y en proporción al peso total, favoreciendo el aumento de resistencia a la insulina, el ambiente inflamatorio de bajo grado crónico, con elevación de citoquinas proinflamatorias, degeneración grasa hepática y aumento de riesgo vascular (128).

En cuanto a las implicaciones pronósticas de las anomalías metabólicas, hay varios artículos recientes que dejan claro el aumento de morbilidad y mortalidad cardiovascular. John A. Batsis, presenta un estudio, utilizando datos del Tercer NHANES, en el que partiendo de la definición de obeso de peso normal, en hombres con una proporción de grasa $>25\%$ y en mujeres $>35\%$, la mortalidad a corto plazo en mujeres es significativamente mayor, pero en hombres el incremento en la mortalidad se manifiesta a largo plazo (129).

En la misma dirección apunta otro artículo, en el que se estudia el riesgo de enfermedad y muerte cardiovascular en un periodo de tiempo de 9 años, partiendo de la definición de insulino resistencia con HOMAIR >2.5 . En este estudio, que toma como grupo de referencia a sujetos con IMC <25 y con sensibilidad a la insulina, se encuentra que la mortalidad total y cardiovascular eran mayores en todas las categorías de pacientes, según IMC, excepto en los que presentaban sobrepeso con sensibilidad a la insulina <2.5 (130).

Otro estudio, muestra algunas de las características biológicas de este tipo de participantes, el estudio se centra en mujeres caucásicas, a las que describe meticulosamente, y en las que encuentra una prevalencia del 5.4%, siendo en hombres la prevalencia de <3%. Muestra que presentan niveles altos de Leptina, como corresponde a una mayor proporción de grasa corporal, una mayor medida de cintura, y un aumento de los marcadores inflamatorios, aunque no detecta afectación de la función hepática por los niveles de enzimas (131).

El estudio antes referido (122), muestra una prevalencia en nuestro país del 6.4% global y del 16.8% en sujetos de peso normal, con características que se resumen, en mayor edad, género masculino, menor nivel educativo, mayor circunferencia de cintura, y no consumo de alcohol.

10 El Coste Económico de la Obesidad

Una estimación reciente, según cifras de la OMS, calculaba que para el 2005 había unos 400 millones de personas obesas, esta cifra casi se duplicaría para el año 2015. Se calcula, que el exceso del coste atribuible a la obesidad en EEUU es igual o excede al del tabaco.

En términos generales, se calcula que la carga económica de la obesidad, en los Sistemas de Salud de los países en los que se dispone de datos, oscila entre el 0.7% y el 2.8%, del gasto total sanitario, y la mayor parte del coste extra, se debe a la influencia en enfermedades de alta prevalencia, que aparecen a medida que aumenta el IMC, la hipertensión arterial, diabetes y enfermedad arterial coronaria (132).

Puesto que la mayoría de las complicaciones de la obesidad, son multifactoriales, una forma de calcular el exceso de costes provocados por la obesidad, consiste en calcular el incremento en la proporción de prevalencia de las enfermedades que dependen de esta, sin embargo, en la actualidad, hay pocas enfermedades de las que dispongamos de datos en incidencia/prevalencia estratificados por sexo, edad e IMC, lo que nos permitiría computar el coste total de esta.

En Inglaterra, se han hecho estimaciones, que siempre se quedan cortas, puesto que solo se dispone de los datos de las cuatro patologías, asociadas a la obesidad de las que tenemos cifras. Están cuatro, son diabetes, enfermedad coronaria, cáncer de colon y litiasis biliar. Por otra parte, se dispone de datos del coste en cuidados de salud, para un amplio rango de personas según su IMC, este coste tiene en cuenta la prescripción de

medicamentos, asistencia a consultas de médicos de atención primaria, ingresos hospitalarios y consultas de especialidad.

Con estas premisas, se comprueba que el gasto sanitario anual de una persona con IMC de 20-21 es la mitad del que se genera cuando el IMC es de 40. Hay una grafico muy ilustrativo, en el que se muestra el gasto anual en medicamentos, según el IMC, comprobándose que hay un incremento gradual desde 20 hasta 29, a partir de un IMC de 30 hay un escalón ascendente con una nueva pendiente más pronunciada, como corresponde a las enfermedades que aparecen a partir de esos grados de obesidad (133). En este último artículo, de entre las conclusiones se destaca, que el ahorro de las intervenciones terapéuticas, tanto si son médicas como quirúrgicas, no se materializa hasta pasados 5-10 años de su aplicación, por lo que resulta coste-efectivo, dedicar parte del gasto actual para la prevención en las complicaciones de la obesidad, como son la diabetes tipo II, cardiopatía isquémica etc.

Puesto que las cifras que se barajan en las estimaciones actuales de prevalencia de obesidad, son de tal magnitud, que resultan abrumadoras, en la mayoría de países económicamente desarrollados, los responsables de los sistemas sanitarios comienzan a ser conscientes de que se trata de un problema que no puede seguir siendo ignorado. Así un análisis sistémico de estudios epidemiológicos en 199 países indicaba la existencia de 1.460 millones de personas con sobrepeso, y de estos unos 502 millones son obesos. En EEUU el incremento en la prevalencia de obesidad y el mayor gasto asociado, suponen el 27% del crecimiento en el coste sanitario entre 1987 y 2001.

La mayoría de análisis económicos, sobre el coste de esta epidemia, se centran en el gasto extra sobre el Sistema de Salud del país, es decir sobre el coste directo, sin embargo hay varios aspectos, del coste indirecto, que no se consideran, como son, la mayor mortalidad de las personas obesas, la precocidad de la jubilación y el absentismo y la menor productividad económica, lo que se traduce en que el valor monetario de la productividad pérdida es mucho mayor que el coste médico que genera su tratamiento(134). En este último artículo, se hacen proyecciones, acerca de la tendencia de la obesidad, sobre los próximos 20 años en EEUU y reino Unido, en la simulación más pesimista, que considera que la tendencia al aumento en las cifras continua sin modificación, realizada por medio de programas estadísticos, aplicados a la población de estos dos países, y teniendo en cuenta el coste atribuible a las enfermedades derivadas de la obesidad, de entre las cuales, la mayor contribución seria para la osteoartritis, cardiopatía isquémica, y diabetes.

El consiguiente aumento de las cifras de obesidad, provocaría un incremento en el número de diabéticos de entre 6-8.5 millones, de 5.6-7.3 millones de enfermedades cardiovasculares y algo más de medio millón de cánceres. Además de disminuir la vida laboral activa de la población, se estima un aumento en el gasto, que en EEUU sería de entre 48-66 mil millones de dólares anuales para el año 2030.

Estas proyecciones no tienen en cuenta algunos aspectos de importancia, como son la obesidad en niños y adolescentes, que para el año 2035 podrían suponer un aumento del 5-16% en la cardiopatía isquémica. Son por tanto cifras que los políticos, sociedad y gestores sanitarios, no pueden dejar de tener en cuenta, porque, aunque el coste sanitario es importante, no son el único valor importante de esta epidemia, que manifiesta las paradojas de la modernidad, donde se ven, por una parte, el aumento espectacular de la expectativa de vida, conseguido después de siglos de estudio de las enfermedades infecciosas y mejoría de las condiciones de vida de las personas, y por otra parte, la abundancia y el exceso se han transformado en una espada de Damocles que por el momento, no podemos desactivar.

11 Tratamiento actual de la obesidad

11.1 Tratamiento con dieta y ejercicio

Las medidas terapéuticas en el tratamiento de la obesidad, que se refieren a los consejos higiénico dietéticos, como el ejercicio físico y la psicoterapia conductual, tienen en general, un impacto modesto, pero significativo sobre la pérdida de peso en personas con sobrepeso y obesas. En una revisión sobre estos aspectos, se concluía que la pérdida de peso oscilaba entre 2.5 y 5 kg. en un año. La combinación de dieta y ejercicio físico es la más efectiva, si se le añade el tratamiento de terapia de grupo modificadora de conducta, los resultados son mejores.

En cuanto a los tipos de dietas, las que producen un índice glucémico bajo, que contienen carbohidratos digeridos y de más lenta absorción, con un mayor efecto sobre la saciedad, parece que dan mejores resultados. La dieta mediterránea, tiene en la actualidad un indiscutible y reconocido papel protector cardiovascular, pero no es más eficaz que otras para perder peso (135). Las dietas muy bajas en calorías, con menos de 800 Kcal/día, son muy efectivas para perder peso, con una pérdida de 6.3 kg, en unas semanas y son las recomendables en diabetes tipo II, el problema, que

plantea el tratamiento dietético, resulta ser siempre el mismo, a saber mantener la pérdida de peso a largo plazo, que resulta extraordinariamente difícil, siendo lo más común la recuperación del peso perdido, incluso mayor que el inicial.

El ejercicio físico tiene un efecto modesto sobre la pérdida de peso, sus beneficios se añaden a los de la dieta, sin embargo, no hay evidencia sólida, para hacer recomendaciones en cuanto al tipo de ejercicio más eficaz, aeróbico o de resistencia (136), pues son igual de eficaces ambos.

11.2 Tratamiento medicamentoso de la obesidad

En la última década el tratamiento medicamentoso de la obesidad, ha dado como resultado varios recientes fracasos. Porque los medicamentos que se emplearon, mostraron serios efectos adversos. En el 2008 se interrumpió, por parte de la Agencia Europea del Medicamento EMEA, de manera cautelar, la comercialización de Rimonabant, después de que se comunicaran más de 3000 casos de reacciones adversas, la mitad de las cuales eran de tipo psiquiátrico y un 37% de ellas se consideraron graves (137). La Sibutramina se retiraba de las farmacias en Enero de 2010, por haberse detectado un aumento del riesgo de padecer eventos cardiovasculares no fatales. En cuanto a las Anfetaminas, se prohibió su uso como medicación anorexígena, dada la frecuencia de abuso y adicción, y la Fenfluramina, se retiró de la farmacopea de la obesidad, después de comprobar su asociación con la aparición de enfermedad valvular cardíaca, por fibrosis valvular.

Puesto que se va conociendo poco a poco, la complejidad de la regulación neurohormonal, que subyace en la base fisiopatológica de la obesidad, la FDA y la EMEA, han propuesto en un borrador, poniendo como condiciones, que la medicación que se investigue para su tratamiento, debe de cumplir con algunos requisitos, como son, reducir el peso en al menos un 10% sobre el basal y un 5% sobre el placebo (138), además de que se compruebe la falta de efectos secundarios cardiovasculares y neuropsiquiátricos.

Esto ha limitado de manera notable, la lista de medicamentos potencialmente utilizables en la terapéutica de la obesidad. Recientemente, se han publicado estudios con Lorcaserina, que actúa sobre el receptor cerebral de Serotonina 2C, provocando saciedad y disminuyendo la sensación de apetito. Este medicamento, que está contraindicado en embarazadas, por el potencial daño al feto, hay que tener en cuenta que al administrarlo en diabéticos tipo II puede provocar hipoglucemias, por lo que se deben hacer ajustes en el tratamiento antidiabético. Uno de los

efectos secundarios potenciales es el Síndrome Neuroléptico Maligno, y el Síndrome Serotoninérgico, derivado de su acción sobre los receptores de serotonina. Por otra parte, ha demostrado eficacia, perdiendo los pacientes más de 5% de peso y manteniéndolo hasta el segundo año, en tratamiento con 20 mg al día. No se han detectado anomalías valvulares en pacientes a los que se ha administrado.

La combinación de Phentermina-Topiramato, también ha mostrado eficacia, en las dosis de phentermina 7.5 y 15 mg y topiramato 46 y 92 mg. Los estudios llevados cabo con esta combinación, se han realizado en población adulta con IMC>35, comprobándose una disminución de 10.9%, con la combinación de la dosis más alta. Hay que tener precaución con los efectos secundarios del topiramato, el mayor problema detectado, es el aumento de riesgo de suicidio, ya conocido; más leves, son otros efectos sobre la función cognitiva y el insomnio que puede producir, como con Lorcaserina, hay que estar al tanto de la necesidad de reducir la medicación antidiabética, y puede producir glaucoma de ángulo estrecho.

Lorcaserina, Phentermina-Topiramato, Naltrexona-Bupropion y Liraglutide 3.0, están aprobados por la FDA, y se utilizan en EEUU. En Europa se ha aprobado hasta la fecha Naltrexona-Bupropion y Liraglutide 3.0, que pronto estarán en España.

11.3 Tratamiento quirúrgico de la obesidad

La cirugía bariátrica, como tal, se inició en 1954, con la introducción del bypass yeyunoileal, que conecta el intestino delgado proximal con la parte distal, reduciendo de esa forma la superficie absorbente y provocando diarrea y deficiencias nutricionales. Este procedimiento se dejó de realizar, después de los primeros casos de cirrosis hepática irreversible, que se describieron, además de otras complicaciones severas como insuficiencia renal y enfermedad por inmunocomplejos.

En la actualidad se emplean dos tipos básicos de intervención quirúrgica bariátrica, las denominadas restrictivas y las llamadas malabsortivas. Las primeras, reducen la capacidad de reservorio del estómago, disminuyendo por tanto la cantidad de alimento que se puede ingerir, la intervención quirúrgica puede ser reversible o definitiva, las más empleadas, son la banda gástrica ajustable laparoscópica y la gastrectomía tubular. Los procedimientos malabsortivos, reducen la superficie funcional de intestino delgado, creando una derivación biliopancreática, que modifica la anatomía del aparato digestivo, y cambia el curso normal del tránsito, el bypass en Y de Roux es el estándar de oro. Son variantes de este tipo de cirugía, la

derivación biliopancreática y el procedimiento de Scopinaro, hay procedimientos que combinan las dos técnicas, restrictiva y derivativa (139).

La meta de los procedimientos quirúrgicos, es reducir la morbilidad y mortalidad propia de la obesidad y mejorar las anomalías metabólicas que se asocian con ella. Uno de los primeros metaanálisis, que intentaron aclarar las dudas sobre la eficacia de la cirugía, fue el publicado en *Annals of Internal Medicine* (140).

En el estudio, se incluían los ensayos controlados y aleatorizados, en los que los principales resultados, eran la pérdida de peso, mortalidad, complicaciones posquirúrgicas y evolución de la comorbilidad. En cuanto a la pérdida de peso se refiere, confirman una pérdida de 20 a 30 kg, que se mantiene hasta 10 años después, un orden de magnitud mayor que las medidas higiénico dietéticas de los tratamientos médicos.

Una mejoría significativa en varios padecimientos que acompañan a la obesidad, reduciéndose el SAOS en un 15% en promedio, la diabetes entre 64 y el 100%, hipertensión una media de 89%, y la dislipemia un 32%. En la siguiente tabla, se detallan los criterios de selección de los pacientes para ser intervenidos de cirugía bariátrica según la SEEDO.

Tabla 7. Criterios de selección de la cirugía bariátrica en pacientes con obesidad mórbida

- Edad: 18-55 años.
- IMC: ≥ 40 kg/m² o ≥ 35 kg/m² con comorbilidades mayores asociadas, susceptibles de mejorar tras la pérdida ponderal.
- Que la obesidad mórbida esté establecida al menos 5 años.
- Fracasos continuados a tratamientos conservadores debidamente supervisados.
- Ausencia de trastornos endocrinos que sean causa de la obesidad mórbida.
- Estabilidad psicológica:
 - Ausencia de abuso de alcohol o drogas.
 - Ausencia de alteraciones psiquiátricas mayores (esquizofrenia, psicosis), retraso mental, trastornos del comportamiento alimentario (bulimia nerviosa).
- Capacidad para comprender los mecanismos por los que se pierde peso con la cirugía y entender que no siempre se alcanzan buenos resultados.
- Comprender que el objetivo de la cirugía no es alcanzar el peso ideal.
- Compromiso de adhesión a las normas de seguimiento tras la cirugía.

- Consentimiento informado después de haber recibido toda la información necesaria (oral y escrita).
- Las mujeres en edad fértil deberían evitar la gestación al menos durante el primer año poscirugía.

El artículo citado, refiere que otras enfermedades mejoran también de manera importante, como el reflujo gastroesofágico, pseudotumor cerebri, síndrome de ovarios poliquísticos, artropatía articular, estasis venoso y esteatohepatitis no alcohólica. Confirma la progresiva reducción en la mortalidad, asociada a los procedimientos quirúrgicos, de una parte por haberse transformado en procedimientos rutinarios, de otra porque la curva de aprendizaje se ha simplificado muchísimo. Advierte también, que los pacientes requieren un seguimiento de por vida, puesto que las deficiencias nutricionales y anomalías hidroelectrolíticas, se describen en los dos tipos de intervenciones, aunque más frecuentes en las derivaciones biliopancreáticas.

Mucho se ha hablado, sobre los mecanismos que subyacen en la mecánica de la mejoría metabólica, y la pérdida de peso después de la cirugía bariátrica. Un artículo, que aclara parte de estas cuestiones es el publicado en Translational Research (141). Parte de la observación, de que los sujetos obesos que han perdido peso, siguen teniendo un punto de saciedad más elevado que los que nunca lo han sido.

Los procedimientos quirúrgicos restrictivos y malabsortivos, mejoran los componentes metabólicos alterados, por una reducción en el aporte de calorías y por los efectos hormonales que producen debido a los cambios en el eje entero insular del páncreas, excluyendo el intestino delgado proximal y conduciendo el alimento al intestino delgado distal, casi inmediatamente después de ingerido, de manera que produce un aumento en la secreción del péptido anorexígeno YY 3-36, después de la cirugía y este actúa sobre los centros del hipotálamo y tallo cerebral, además de reducirse los niveles de Ghrelina de manera simultánea, que es una incretina estimulante del apetito. Se modifican también, el funcionamiento de los núcleos cerebrales de los que dependen, los sistemas hedónico y energético-homeostático que son los que mantienen el peso, con un nivel de regularidad notable.

La intervención bariátrica produce un efecto psicológico, que posiblemente actúa como palanca de la eficacia que la cirugía demuestra, y es la tranquilidad que le proporciona al paciente saber que no solo puede confiar en su voluntad, sino que la intervención impide que coma hasta saciarse, como lo hacía de manera natural. Lo cierto es que, después del procedimiento el cuestionario SF-36, que mide 8 variables de salud, como son el funcionamiento físico, papel social, papel

físico, papel emocional, dolor corporal, vitalidad, salud mental, funcionamiento social y salud general, mejoran rápidamente.

El grupo de Lars Sjostrom, publicó un trabajo en el que exploran los gastos generados por los pacientes sometidos a cirugía bariátrica, en los siguientes 20 años, comparándolos con obesos de su misma edad y características (142).

Después de la cirugía, el uso de los servicios de salud, se incrementa en los seis primeros años, debido a complicaciones, como anemia, cirugía de revisión, cálculos biliares y necesidad de cirugía plástica, para disminuir posteriormente. Así las visitas por diabetes, enfermedad cardiovascular y tumores se reducen, el costo global de la medicación que emplean estos pacientes es menor que los controles, en 8 de los 14 años investigados. Otros estudios que citan los autores muestran resultados similares, con una reducción de los gastos por medicación, disminución en el número de complicaciones por comorbilidad, que resulta manifiesto a partir de los 5-6 años después de la cirugía.

Llegados a este punto, resulta inexcusable referenciar un trabajo publicado en la Revista Española de Obesidad en 2004, aunque ya algo anticuado por la fecha, tiene la virtud de ser uno de los puntos de partida de los diversos grupos de trabajo en nuestro país, que se dedican al estudio, seguimiento y tratamiento de los pacientes obesos (143). En su introducción, habla del peso de las comorbilidades sobre el sistema sanitario, por el aumento del riesgo relativo que conlleva la obesidad, con cifras que oscilan entre el 1.88 de hipercolesterolemia hasta el 7.17 de padecer diabetes tipo II, de los diversos tipos de cáncer asociados a esta situación y de la disminución de la expectativa de vida, estimada en 13 años para hombres y 8 para mujeres, que con IMC >45 y tengan entre 20 y 30 años de edad.

El interrogante, respecto a la mejoría o no en la supervivencia después de la intervención, en la actualidad se ha resuelto, pues hay actualmente varios estudios que han abordado esta cuestión. Uno de ellos (144), hace hincapié en que los objetivos de la cirugía, no son estéticos, como tampoco se pretende conseguir un peso ideal, si no que persigue mejorar la salud y la calidad de vida, con la necesidad de un seguimiento permanente y continuado, dadas las deficiencias nutricionales que se desarrollan, si no hay un aporte adecuado de minerales y vitaminas después de la intervención, además de las posibles complicaciones derivadas de la cirugía.

Considera las características que debe reunir la intervención, para recomendarla, como son, el ser segura, con mínima morbilidad, útil para al menos $\frac{3}{4}$ partes de los pacientes, duradera, reproducible, con fácil curva de

aprendizaje, escasas complicaciones y consecuencias que limiten la calidad de vida del paciente, y finalmente, que sea reversible al menos desde el punto de vista funcional.

Describe las diferentes técnicas, y traza las ventajas e inconvenientes de cada una de ellas. Hace una recomendación respecto al tipo de intervención, en función de IMC. Recomienda técnica restrictiva en pacientes con IMC por debajo de 45, jóvenes con edad menor de 40 años y que practiquen actividad física regular, y sugiere el bypass gástrico en la obesidad mórbida, con asa en Y de Roux corta si el IMC esta entre 45 y 50, y largo en la súper obesidad con IMC hasta 60, a partir de este IMC debe emplearse el bypass distal o la derivación bilio-pancreatica. Esta ultima técnica, en la versión de bypass biliopancreatico de Scopinaro, es la que se ha aplicado a la mayoría de los pacientes que hemos seguido durante un año. Tiene la ventaja, de que el peso conseguido es independiente de las variaciones individuales en la ingestión de comida, siendo el gasto energético y la energía absorbida los factores determinantes del peso final. La modificación de Larrad, añade como variación fundamental, respecto a la original, el acortamiento del asa biliopancreatica a favor del asa de alimentación.

Es necesario que el paciente que se va a someter a cirugía este altamente motivado, y que haya recibido una información suficiente para que después de la intervención se adapte a una dieta, que en los tres meses siguientes va a ser de unas 800 calorías diarias en contenido energético, inicialmente de consistencia liquida y a partir de los meses 6-12, el aprendizaje en la manera de comer y la ligera dilatación del reservorio permiten aumentar el volumen hasta un total de 1000-1200 calorías diarias. Hay que mencionar la prevención de las complicaciones más frecuentes, como son las deficiencias nutricionales, que sobre todo en las intervenciones de derivación y malabsortivas se producen si no se toman medidas.

Al excluir buena parte del estomago y modificar el transito normal y la mezcla del alimento con los jugos digestivos, biliar, pancreático, se reduce la absorción de hierro, vitaminas del complejo B, B1 tiamina, B2 rivo flavina, B6 piridoxina y B12 cianocobalamina, calcio y vitamina D, además de acido fólico y vitamina A. La malnutrición proteico energética es poco frecuente, aunque se da cuando se presentan complicaciones quirúrgicas o por falta de seguimiento adecuado.

Una breve reseña acerca de la cirugía bariátrica en pacientes obesos con diabetes tipo II, (145) permite citar este sucinto articulo, en el que se detallan de una manera esquemática, los beneficios de esta cirugía en obesos que han desarrollado diabetes, concluye con la probada efectividad del procedimiento,

demostrada en múltiples citas bibliográficas por sus resultados a largo plazo, que resulta coste efectiva al cabo de dos años de la técnica, y cita los sistemas sanitarios de Reino Unido, Nueva Zelanda y EEUU, donde se realiza como una opción algorítmica de tratamiento, cuando se han adoptado las medidas no quirúrgicas y estas no han dado los resultados esperados, teniendo en cuenta, que el paciente este en condiciones para la anestesia y dispuesto al seguimiento a largo plazo, que precisará después de la intervención.

12 Definición del problema

Partiendo de los datos epidemiológicos, que muestran un aumento abrumador del número de obesos en general, y de obesos morbosos en particular, la investigación clínica, esta descubriendo todas las particularidades que tienen que ver con la aparición, desarrollo y evolución de la obesidad. Se van conociendo los diversos aspectos relativos a la patogenia y fisiopatología, sobre las interrelaciones entre el acumulo de grasa y la aparición de comorbilidad. La investigación, sobre los factores pronósticos de buen resultado, después de la cirugía, ha mostrado que (146), el sexo, la edad, el tipo de cirugía, los datos socioeconómicos, la comorbilidad psiquiátrica, los trastornos de conducta alimentaria, el peso preoperatorio y la diabetes preexistente, son factores que influyen en los resultados de la cirugía bariátrica. El conocimiento de la patogenia de la enfermedad, esta revelando los factores que influyen en la aparición de enfermedades relacionadas, el progreso y la repercusión sobre los diferentes órganos y sistemas, lo que se traduce en cambios de parámetros biológicos, y es acerca de estas cuestiones sobre lo que versa este estudio.

12.1 Cohorte de pacientes

Se trata de un estudio prospectivo, no randomizado, en el que la cohorte inicial es de 212 pacientes, los análisis de datos que se presentan, corresponden en el punto de corte de 6 meses a 114 pacientes, y a los 12 meses, se disponía de datos de 92 pacientes.

Los dos tipos de cirugía que se han empleado, son la derivación biliopancreática de Scopinaro (DBP) , y la cirugía restrictiva tipo gastrectomía tubular (GT). La indicación para el tipo de cirugía, se basa en criterios clínicos y el consenso de Endocrinología y Cirugía Bariátrica.

12.2 Variables

En los pacientes incluidos en el estudio, se solicita una valoración psiquiátrica y se toman medidas antropométricas de peso, altura, diámetro de cintura, cadera, IMC.

Se hacían tomás de TA en situación basal, y en cada una de las revisiones, anotándose el resultado en mm de Hg. , después de unos minutos de entrevista para evitar el efecto bata blanca.

La preparación previa, consistía en una batería de datos analíticos, para comprobar los parámetros de partida entre los que se solicitaban:

Tabla 8. Unidades de medida empleadas

Glucosa	mg/dl	urea	mg/dl
Creatinina	mg/dl	acido urico	mg/dl
calcio	mg/dl	TA	mmHg
GOT	UI/L	GPT	UI/L
GGT	UI/L	bilirrubina total	mg/dl
Triglicéridos	mg/dl	colesterol total	mg/dl
HDL colesterol	mg/dl	PCR	mg/L
Ferritina	ng/ml	Peptido C	ng/ml
Leptina	ng/ml	Adiponectina	mcg/ml
Insulina	μUI/ml	Peso	Kg
HOMA-IR	μUI/ml x	glucosa	mg%/18
altura	cms	IMC	Kg/m ²

12.3 Metodología de seguimiento

Se ha realizado un seguimiento prospectivo, de los pacientes obesos, a medida que se han ido viendo en la consulta de Endocrinología, si cumplían con los criterios de presentar una obesidad mórbida con IMC >40, o bien IMC >35 y comorbilidad severa, se le planteaba al paciente la opción quirúrgica. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado al comienzo, el estudio fue revisado y aprobado por el comite de Etica e Investigacion, del Hospital Universitario Virgen de la Victoria.

12.4 Criterios de inclusion/exclusion

Se incluyeron los pacientes seguidos en consulta externa, que cumplan criterios de obesidad morbida, y que habian decidido la opcion quirurgica, sin que tuviesen contraindicacion para la intervencion, por razones biologicas o psicológicas.

12.5 Análisis estadístico

Se ha llevado a cabo empleando software SAS y SPSS versión 17. Se estudio el tipo de distribucion de los datos de las variables, para comprobar si presentaban

una distribución normal. Los datos continuos se presentan como medias \pm desviación estándar, en los casos de variables con distribución normal, se empleo la t de Student en las comparaciones de medias y el test no paramétrico, U-Wilcoxon cuando no cumplían normalidad. El test de chi cuadrado para comparación de proporciones, considerando significación cuando $p < 0.05$.

Se empleo el analisis de regresion multivariado, para estudiar la asociacion entre algunos parametros y mejoría en variables, hacia la normalización metabólica.

Puesto que uno de los problemás, que plantea un estudio de seguimiento a largo plazo, de una cohorte de pacientes, es la adherencia al seguimiento, y no es posible evitar la pérdida de datos, por la proporción variable de pacientes que faltan a las citas previstas, hay diferentes metodos que abordan esta cuestion.

Una manera simple, consiste en la sustitucion por una media ponderada, la observacion que falta entre dos puntos consecutivos.

Otro metodo, cada vez más empleado, es el de modelos lineales de efectos mixtos, que tiene en cuenta los cambios en valores antropometricos y biológicos, de paciente a paciente y entre pacientes, incorporando todos los datos en un modelo unico mixto, que cubre todo el periodo de seguimiento.

Se comprobó, con el test MCAR de Little que los datos faltantes, cumplan el criterio de randomizacion, por lo que al ser una representacion aleatoria, a menor escala de la cohorte inicial, la inferencia de los resultados sobre esta, es correcta.

Durante el tiempo de seguimiento, para la interpretación de las tablas hay que tener en cuenta que el valor basal previo a la intervención se identifica como “pre”, así Peso pre, corresponde al peso inicial. Los valores de las variables indicados por 1, corresponden a la medición a los 15 días, el 2 corresponde al mes, 3 corresponde a mes y medio, 4 a los 3 meses, 5 a los 6 meses y 6 al año. En cada uno de los periodos de seguimiento, se disponía de los datos de un número mayor de pacientes, que los que se muestran, se ha optado por considerar solamente aquellos de los que se tiene datos en todas las observaciones. Por otra parte, los valores no difieren de los que presenta el grupo en su totalidad.

13 Hipótesis

El punto de partida de esta tesis doctoral, se puede describir, como el intento de predecir con los valores antropométricos y biológicos, detallados en la parte introductoria, el peso y la normalización de las variables metabólicas, que se alcanzan al cabo de 6 meses y un año después de la intervención quirúrgica bariátrica.

13.1 Objetivo General:

Analizar, en una cohorte de pacientes sometidos a cirugía bariátrica, su evolución durante el primer año de la intervención y los factores basales que condicionan la evolución.

13.2 Objetivos específicos

- 1- Describir, la evolución de los parámetros antropométricos, factores de riesgo vascular y variables biológicas observadas durante un periodo de seguimiento de un año
- 2- Analizar, que factores basales condicionan la eficacia de la cirugía bariátrica, en reducción de peso al año de evolución.
- 3- Determinar, que factores basales condicionan la eficacia de la cirugía en mejoría del grado de resistencia a la insulina al año de evolución.
- 4- Comparar, la evolución clínica de las técnicas quirúrgicas malabsortivas con la restrictivas.
- 5- Determinar, el papel de las dos principales adipocinas (leptina y adiponectina) en la evolución, tras la cirugía.

Las tablas y cuadros que se presentan, muestran la evolución de los parámetros biológicos de manera secuencial, desde el inicio del seguimiento, en ellas el número de pacientes oscila entre 47 y 52, pues solo se han contado los pacientes de los que se disponía de la secuencia completa. Por otra parte los valores de medias no difieren del grupo total.

Las primeras tablas corresponden a la evolución de los valores de las variables antropométricas, y factores de riesgo vascular, resumidas, a los 6 meses y al año, después de la intervención bariátrica, además de adipocinas, insulina y HOMA-IR. Las tablas que describen los datos antropométricos de peso, IMC, cintura y cadera, corresponden a los pacientes, de los que se dispone de datos completos, desde el comienzo del seguimiento hasta el final. Los cuadros 6 y 7 corresponden al grupo en conjunto, separados según el tipo de intervención, con los datos de los pacientes que se disponía en cada una de las entrevistas,

En la comunicación de los resultados, he empleado el porcentaje de peso perdido, en lugar del exceso de peso perdido, (147), puesto que es una medida más intuitiva, y permite la identificación de otros parámetros predictores, ya que es más independiente del IMC preintervención, que a su vez es el más potente predictor de peso perdido en RYGB.

14 Resultados

14.1 Tablas de evolucion de parámetros antropométricos.

Tabla 1 Edad y sexo de los pacientes

	Numero	%	Media edad	mediana	Sd	rango
Hombre	70	33.02	41.49	41.0	9.527	45
Mujer	142	66.98	43.59	43.0	10.792	48
total	212	100	42.83	42.83	10.42	50

Tabla 2 Evolución de secuencia de peso

	Media	Núm.	Perdi %	sig	SD	Min	Max
Peso 0	140.183	52	0		19.61	104.2	189.2
Peso 1	129.147	52	7.87	0.000	16.64	99.0	161.0
Peso 2	124.258	52	11.36	0.000	16.11	93.8	156.5
Peso 3	122.019	52	13.06	0.000	16.17	92.7	153.8
Peso 4	115.148	52	17.85	0.000	15.66	86.0	148.5
Peso 5	107.017	52	23.65	0.000	15.91	71.5	142.2
Peso6	97.725	52	30.28	0.000	16.19	66.8	135.8

La **Tabla 2** muestra la evolución del peso, del subgrupo de pacientes con datos durante todo el seguimiento. En los 3 primeros meses se reduce desde 140.183 kg. hasta 115.148, en valor absoluto 25.03 kgs, una reducción del 17.8%. Al sexto mes se había reducido en 23.7% y al año en 30.3%. (Significativo según t-Student)

Tabla 3 Comparativa del peso en Kgs. entre hombres y mujeres para los diferentes periodos de tiempo.

Variable	Tipo	n	\bar{x}	sd
Peso.0	Hombre	32	158.4	20.6
	Mujer	62	132.9	18.9
P<0.0001	Total	94	141.5	22.8
Peso 6 meses	Hombre	31	116.7	14.4
	Mujer	55	100.7	16.4
P<0.0001	Total	86	106.4	17.4
Peso 1 año	Hombre	32	108.4	15.6
	Mujer	62	92.7	17.5
P<0.0001	Total	94	98.0	18.4

En esta tabla, se muestran las diferencia de peso entre hombres y mujeres para los periodos de tiempo señalados, mostrando la significación estadística, los hombres parten de un peso mayor y acaban también con un peso mayor.

Tabla 4 Hombres (a)t-Student (b) Test Wilcoxon

Variable	test	diff-mediana	p. value
Peso inicial/6 mes	(a)	40.31	0.00000
Peso inicial/1 año	(b)	49.84	0.00000

Muestra las diferencias, en Kgs., entre el peso inicial y el peso a los 6 y 12 meses, en el caso de los hombres.

Tabla 5 Mujeres (a) t-Student (b)Test de Wilcoxon
Variable test diff-mediana p. value

Peso inicial/6 mes	(b)	31.56	0.00000
Peso inicial/1 año	(a)	39.82	0.00000

Muestra las diferencias entre el peso inicial, en K y el peso a los 6 y 12 meses en el caso de las mujeres.

Tabla 6: (a)t-Student para datos pareados / (b) Test de Wilcoxon.
Variable test diff-mediana p.value

Peso inicial/ mes 6	(a)	34.68214	0.00000
Peso inicial /1 año	(a)	43.19565	0.00000

Diferencias para el grupo en su conjunto. Con t de Student y test de Wilcoxon.

Tabla 7 muestra las diferencia entre el peso inicial y el peso a los 6 y 12 meses, según el tipo de intervención.

Variable	tipo	n	\bar{x}	sd	Min	Max
Peso 0	DBP	52	148.0	20.0	112.5	213.0
	GT	34	133.8	22.6	96.6	182.4
p= 0.003	Total	86	142.4	22.1	96.6	213.0
Peso 6 mes	DBP	47	111.5	17.5	71.7	152.0
	GT	34	100.7	15.0	71.5	142.0
P= 0.0051	Total	81	107.0	17.2	71.5	152.0
Peso 1 año	DBP	52	101.9	18.8	66.8	138.9
	GT	34	94.2	16.3	62.0	144.0
P= 0.05	Total	86	98.9	18.2	62.0	144.0

Se puede comprobar como los pacientes intervenidos según la técnica de Scopinaro, parten de un peso mayor, con una diferencia de unos 14 kg. Mas, a medida que pasa el tiempo, la diferencia se reduce, aunque sigue siendo de algo más de 5 kgs. Al final del año.DBP Derivacion biliopancreatica, GT Gastrectomia tubular.

Tabla 8 Evolución de secuencia de IMC, para el grupo total.

	Media	Num.	Perdi %	sig	SD	Min	Max
IMC 0	51.852	52	0		6.042	41.7	67.4
IMC 1	47.811	52	7.79	0.000	5.382	37.9	62.3
IMC 2	45.974	52	11.34	0.000	4.906	36.7	57.7
IMC 3	45.148	52	12.92	0.000	4.984	35.4	57.2
IMC 4	41.857	52	19.28	0.000	7.407	33.8	54.6
IMC 5	39.559	52	23.71	0.000	4.824	29.5	51.6
IMC 6	36.108	52	30.36	0.000	4.931	26.3	47.8

La **Tabla 8**, muestra la evolucion del IMC, que pasa del 51.852 a 41.857, una reducción del 19.3% en los primeros 3 meses. A los 6 meses, se ha reducido en 23.7% y al cabo del año en 30.4%.

Tabla 9 Evolución de secuencia de cintura para el grupo total.

	Media	Num	Perdi %	Sig	SD	Max	Min
Cintura 0	135.89	44	0		12.684	164	113
Cintura 1	130.91	44	3.66	0.000	11.62	157	104
Cintura 2	126.66	44	6.79	0.000	11.72	150	102
Cintura 3	124.67	44	8.26	0.000	12.48	151	100
Cintura 4	119.62	44	11.97	0.000	11.92	144.5	97.5
Cintura 5	113.49	44	16.48	0.000	11.92	138	91.5
Cintura 6	107.37	44	20.98	0.000	14.22	130	59

Tabla 9 muestra la evolucion de la cintura durante el periodo de observación. En los 3 primeros meses pasa de 135.89 a 119.62, una reducción de 12%. A los 6 meses ha disminuido en un 16,5% y al año en un 21%.

Tabla 10 Evolución de secuencia de cadera, para el grupo total.

	Media	Num	Perdi%	sig	SD	Min	Max
Cadera 0	148.56	44	0		10.08	130	172
Cadera 1	142.36	44	4.17	0.000	10.38	120	160
Cadera 2	138.94	44	6.47	0.000	10.20	113	155
Cadera 3	137.42	44	7.50	0.000	9.74	118	156.5
Cadera 4	133.64	44	10.04	0.000	9.11	120	154
Cadera 5	127.19	44	14.38	0.000	9.73	106	147
Cadera 6	118.76	44	20.06	0.000	10.32	98	143

Tabla 10 muestra la evolución de la cadera, con una reducción de 10%, a los 3 meses, del 14.4% a los 6 meses y de 20.1% al año.

Tabla 11 comparativa secuencial de cintura según tipo de intervención. (a) test t-Student. DBP Derivacion biliopancreatica, GT Gastrectomia tubular.

Variable	tipo	n	\bar{x}	sd	Min	Max
CINT0	DBP	48	141.6	14.5	117.0	182.0
(a)	GT	34	135.8	13.8	116.0	177.0
p=0.07	total	82	139.2	14.4	116.0	182.0
CINT1	DBP	42	133.9	12.0	105.0	157.0
(a)	GT	15	125	9.1	106.0	137.0
p=0.02	total	57	125.8	11.8	105.0	157.0
CINT2	DBP	48	130.7	12.4	103.5	156.0
(a)	GT	28	125.5	10.9	102.0	150.0
P=0.07	total	76	128.8	12.1	102.0	156.0
CINT3	DBP	46	128.4	12.9	104.0	165.0
(b)	GT	24	119.8	10.6	100.0	146.0
p=0.00062	total	70	125.5	12.7	100.0	165.0
CINT4	DBP	45	122.0	13.8	91.0	157.0
(a)	GT	32	118.0	10.9	95.0	150.0
p=0.25	total	77	120.6	12.7	91.0	157.0
CINT5	DBP	47	116.2	13.7	85.0	141.5
(a)	GT	34	111.7	11.8	87.0	137.0
p=0.13	total	81	114.3	13.1	85.0	141.5
CINT6	DBP	48	110.4	13.5	79.0	138.0
(a)	GT	34	105.5	14.4	59.0	130.5
p=0.11	total	82	108.4	14.0	59.0	138.5

Esta tabla muestra la evolución de la cintura durante el periodo de seguimiento. Parten de una diferencia casi significativa, que se acentúa en los primeros quince días, resulta casi significativa al mes, al mes y medio la diferencia es notable y máxima de unos 9 cms. Para reducirse a partir de los 3 meses hasta el final, sin que llegue a alcanzar, a partir de entonces significación estadística.

Tabla 12 comparativa secuencial de la medida de cadera, durante el seguimiento. DBP Derivacion biliopancreatica, GT Gastrectomia tubular.

Variable	tipo	n	\bar{x}	sd	Min	Max
Cad 0	DBP	48	154.9	10.5	138.0	190.0
	GT	34	148.4	12.2	126.0	179.0
P=0.01	total	82	152.2	11.6	126.0	190.0
Cad 1	DBP	42	146.8	11.1	117.0	170.0
	GT	15	134.0	9.4	120.0	157.0
P=0.0002	total	57	143.4	12.0	117.0	170.0
Cad 2	DBP	48	144.2	10.4	119.0	167.0
	GT	29	139.2	16.1	113.0	174.0
P=0.10	total	77	142.3	13.0	113.0	174.0
Cad 3	DBP	46	142.1	10.1	116.0	160.0
	GT	24	131.7	11.3	117.0	164.0
P=0.00018	total	70	138.5	11.6	116.0	164.0
Cad 4	DBP	45	137.8	10.7	109.0	160.0
	GT	32	134.5	12.0	118.0	159.0
P=0.21	total	77	136.5	11.3	109.0	160.0
Cad 5	DBP	47	130.8	10.8	103.0	155.0
	Resto	34	125.6	10.8	106.0	160.0
P=0.04	Total	81	128.6	11.0	103.0	160.0
Cad 6	DBP	48	123.0	12.4	98.0	154.0
	GT	34	119.0	12.1	98.0	150.0
P=0.14	total	82	121.4	12.4	98.0	154.0

Se puede apreciar como los pacientes intervenidos con la técnica de Scopinaro partían de una medida de cadera mayor que a los que se intervino con técnica restrictiva. Durante el seguimiento, en las primeras dos semanas la diferencia se hace incluso mayor, pero al final del periodo la diferencia es mínima y sin significación estadística.

14.2 Graficos de Insulina, HOMAIR, Leptina, IMC y Adiponectina.

Grafico 1A , muestra la evolución de los datos de la Tabla anterior, aunque estan separados los casos según la tecnica operatoria.

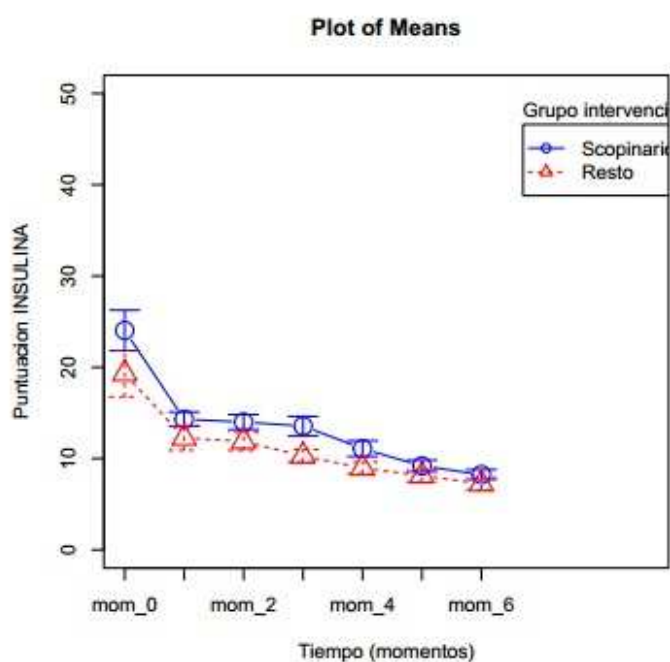
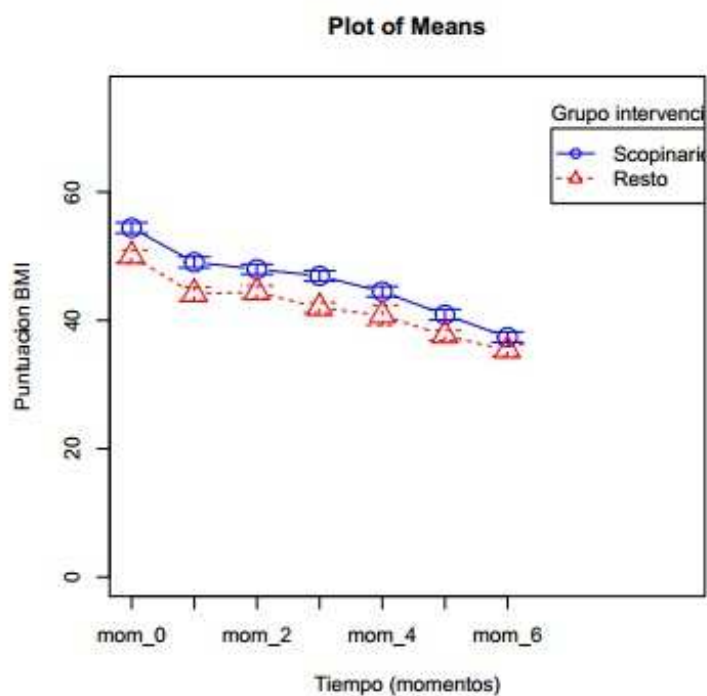
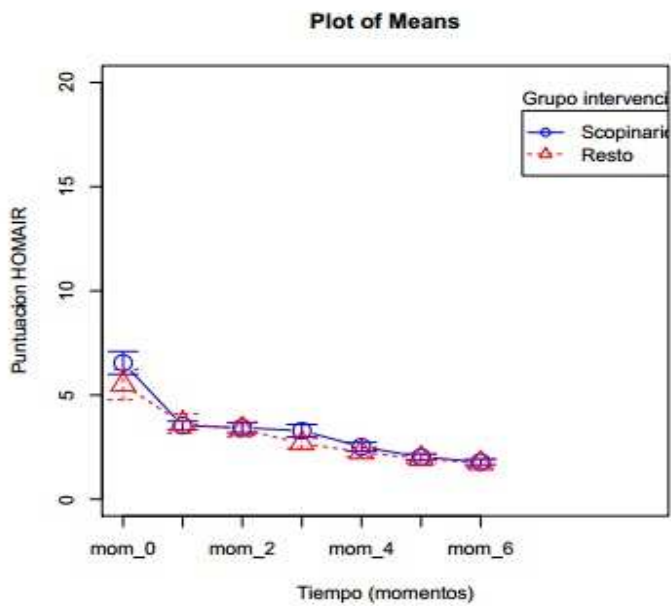
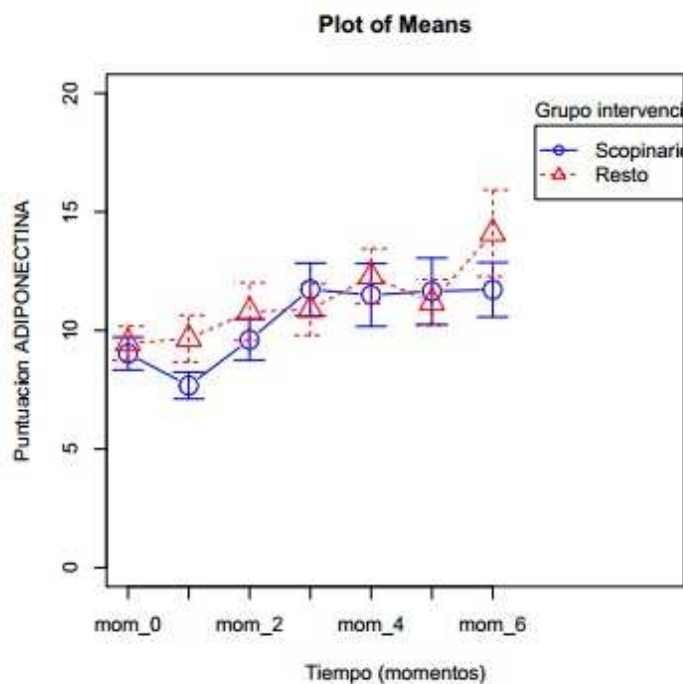


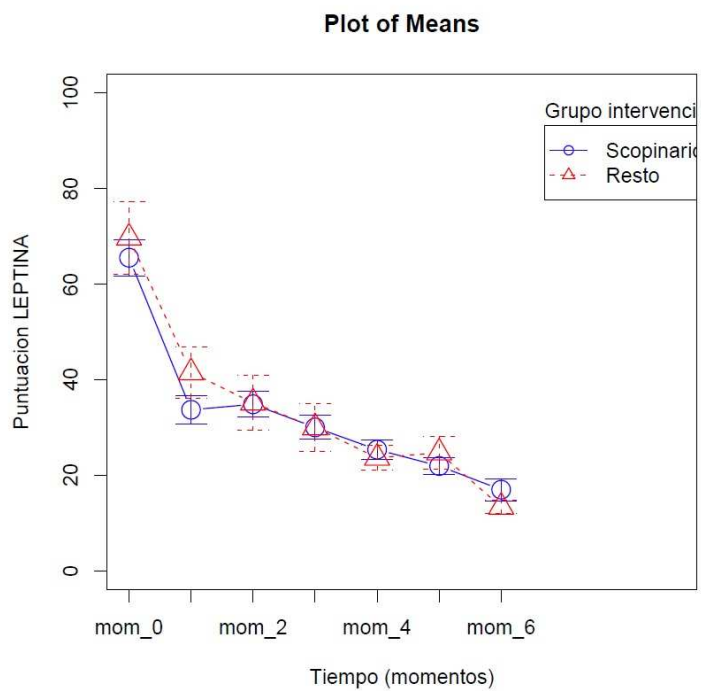
Grafico 1B, muestra el cambio en la insulina, con el brusco descenso en los primeros 15 dias. El comportamiento es similar a las graficas de HOMA-IR y leptina, y diferente del las otras graficas, que no muestran el brusco descenso inicial.



El **Grafico 1C**, muestra la misma pendiente en HOMA-IR, en los primeros 15 días, con descenso gradual despues.



El **Grafico 1D**, muestra los cambios en adiponectina, con un descenso inicial y subida gradual posterior.



El **Grafico 1E**, muestra la evolucion de la leptina, que sigue un patron similar a insulina y HOMA-IR.

14.3 Tablas de evolución insulina y resistencia a insulina(HOMA IR)

TABLA 13 EVOLUCION DE SECUENCIA DE LOS NIVELES DE INSULINA

	Media	Núm.	Perdi %	SD	Min	Max
Insulina 0	19.86	51	0	10.71	4.7	53.3
Insulina 1	13.5	51	32.02	4.88	3.6	25.6
Insulina 2	12.35	51	37.81	5.19	5.5	28.8
Insulina 3	11.99	51	39.63	6.16	3.6	32.1
Insulina 4	10.03	51	49.5	4.30	2.4	19.7
Insulina 5	8.67	51	56.34	3.85	0.3	18.7
Insulina 6	7.74	51	61.03	3.79	2.8	19

La **Tabla 13**, muestra la evolución de la insulina que se reduce en un 32% en los primeros 15 días, a los 3 meses disminuye casi en 50%, y a los 6 meses y 12 meses, se reduce en 2.3 y 2.6 veces la cifra inicial.

TABLA 14 EVOLUCION DE SECUENCIA HOMA-IR

	Media	Núm.	Perdi%	SD	Min	Max
HOMA-IR 0	5.57	50	0	3.386	1.34	17.63
HOMA-IR 1	3.49	50	37.34	1.366	1.37	6.85
HOMA-IR 2	3.09	50	44.52	1.5.5	1.21	7.34
HOMA-IR 3	2.94	50	47.22	1.778	0.73	9.01
HOMA-IR 4	2.30	50	58.71	1.076	0.52	4.83
HOMA-IR 5	1.98	50	64.45	0.962	0.05	4.71
HOMA-IR 6	1.71	50	69.30	0.958	0.053	4.60

Tabla 14 sigue la evolucion de HOMA-IR, con un descenso de 37.3% en los primeros 15 días, a los 3 meses se reduce en 2.4 veces su valor inicial y a los 6 y 12 meses, los valores son 2.8 y 3.2 veces la cifra de partida.

14.4 TABLAS DE LIPIDOS.

TABLA 15 EVOLUCION DE SECUENCIA DE COLESTEROL

	Media	Reducc %	Núm.	Signifi	SD	Min	Max
Coles 0	197.4	0	53		42.71	108	304
Coles 1	168.66	-14.56	53	0.000	37.59	81	273
Coles 2	152.13	-22.93	53	0.000	36.27	89	248
Coles 3	153.23	-22.37	53	0.000	39.06	97	251
Coles 4	151.04	-22.48	53	0.000	39.32	89	263
Coles 5	156.77	-20.58	53	0.000	43.67	82	316
Coles 6	157.49	-20.2	53	0.000	50.19	88	348

Significacion con test U-manWitney

Tabla 15 indica la evolución del colesterol total, que muestra un descenso de 20.2% al año, la mayor reducción del 22.93%, desde el mes y medio, practicamente, sin variacion posterior.

TABLA 16 EVOLUCION DE SECUENCIA DE TRIGLICERIDOS

	Media	Reducc %	Núm.	signifi	SD	Min	Max
TRIG 0	151.35	0	54		82.89	47	444
TRIG 1	169.43	+11.9	54	0.000	58.35	62	330
TRIG 2	148.2	-2.08	54	0.389	55.29	76	271
TRIG 3	139.8	-7.63	54	1.0	52.40	68	295
TRIG 4	129.56	-14.39	54	0.027	56.69	71	367
TRIG 5	120.89	-20.12	54	0.005	49.3	37	269
TRIG 6	107.33	-29.08	54	0.000	48.38	44	283

Tabla 16 indica la evolucion de los triglicéridos, mostrando un ligero aumento del 12% en los primeros 15 días, para posteriormente reducirse en 14.4% sobre la cifra basal y alcanzar una reducción del 29.1% al año.

TABLA 17 Correlacion trigliceridos/insulina/HOMAIR

	Insulina	signifi	HOMA-IR	signifi
Triglicéridos pre	0.148	0.034	0.244	0.001
Triglicéridos 1	0.277	0.009	0.385	0.000
Triglicéridos 2	0.290	0.003	0.402	0.000
Triglicéridos 3	0.315	0.001	0.440	0.000
Triglicéridos 4	0.271	0.008	0.428	0.000
Triglicéridos 5	0.320	0.000	0.353	0.000
Triglicéridos 6	0.325	0.003	0.378	0.000

Tabla 17 muestra la correlación entre trigliceridos y niveles de insulina y HOMA-IR, con su respectiva significación estadística durante la secuencia de seguimiento. CORRELACION DE SPEARMAN

TABLA 18 EVOLUCION DE SECUENCIA DE GLUCOSA

	Media	Núm.	SD	signifi	Min	Max
Glucosa pre	116.04	53	41.06		80	356
Glucosa 1	103.72	53	18.11	0.039	81	162
Glucosa 2	102.28	53	28.18	0.007	71	265
Glucosa 3	97.98	53	16.16	0.000	70	162
Glucosa 4	93.19	53	14.84	0.000	72	175
Glucosa 5	90.85	53	13.21	0.000	67	140
Glucosa 6	88.81	53	10.33	0.000	71	125

Test U ManWitney

Tabla 18 muestra la evolucion de la glucosa media, que disminuye un 10.7% en los primeros 15 días, pasando de 116.04 a 103.72, para seguir descendiendo de manera gradual hasta 88.8 al año, un descenso de 23.5%.

14.5 Tabla 19 Acido urico y sus correlaciones

TABLA 19 EVOLUCION DE SECUENCIA DE ACIDO URICO

	Media	Núm.	SD	signifi	Min	Max
Úricopre	5.82	53	1.08		3.08	8.51
Úrico 1	6.28	53	2.37	0.666	2.4	14.5
Úrico 2	5.35	53	1.64	0.002	2.4	9.8
Úrico 3	5.02	53	1.24	0.000	2.1	8.5
Úrico 4	4.89	53	1.05	0.000	2.5	7.3
Úrico 5	4.59	53	1.14	0.000	2.5	7.4
Úrico 6	4.26	53	1.34	0.000	2.4	8.4

Se detalla la evolución de las cifras de acido urico, muestra un nivel basal de 5.82 mg%, comprobándose un aumento a los 15 días postintervencion hasta 6.28 mg%, y un descenso posterior y gradual alcanzando los 4.26 mg% al cabo del año, que supone un 26.8% de reducción sobre la cifra inicial.

Tabla 20

Evolucion de los valores HOMA-IR, Triglicéridos, Adiponectina, leptina y PCR, en los pacientes con obesidad morbida, en funcion de que los niveles de acido urico se encuentren por debajo o por encima de la media, en cada uno de los periodos de observacion.

Acido urico basal, dicotomizado según media

	HOMA-IR	Tg. basal	Adipo basal	Leptin basal	PCR
urico <6.1	5.36	124.89	9.63	68.06	6.94
urico >6.1	6.73	171.83	8.36	67.51	7.13
Sig.	0.001	0.000	0.107	0.877	0.563

Acido urico 6 meses, dicotomizado según media

	HOMA-IR	Tg. basal	Adipo basal	Leptin basal	PCR
urico <4.8	1.69	110.85	12.84	22.72	1.55
urico >4.8	2.21	122.09	10.84	21.29	2.67
Sig.	0.008	0.276	0.077	0.723	0.954

Acido urico 12 meses, dicotomizado según media

	HOMA-IR	Tg. basal	Adipo basal	Leptin basal	PCR
urico <4.3	1.68	101.3	13.57	17.61	0.94
urico >4.3	1.82	112.29	12.36	14.16	0.63
Sig.	0.736	0.458	0.530	0.048	0.207

Se puede comprobar que a medida que se normalizan los niveles de acido urico, y lo hacen el resto de parámetros, los pacientes que estan por encima de la media, no difieren de los que estan por debajo, aunque parten de diferencias en Triglicéridos y HOMA-IR, en las medidas antes de la intervencion, y tambien a los 6 meses despues.

14.6 TA sistolica y diastolica

TABLA 21 EVOLUCION DE SECUENCIA DE TA SISTOLICA

	Media	Núm.	Dism%	signifi	SD	Min	Max
TA pre	140.67	39	0		18.79	100	184
TA 1	124.64	39	-11.4	0.000	16.35	98	164
TA 2	119.69	39	-14.9	0.000	17.12	89	154
TA 3	124.51	39	-11.5	0.000	12.46	96	148
TA 4	125.49	39	-10.8	0.000	25.20	94	170
TA 5	125.28	39	-10.9	0.000	17.62	95	167
TA 6	123.21	39	-12.4	0.000	18.72	88	160

TABLA 22 EVOLUCION DE SECUENCIA DE TA DIASTOLICA

	Media	Núm.	Dism%	signifi	SD	Min	Max
TA pre	83.87	39	0		12.99	58	110
TA 1	75.46	39	-10.0	0.000	13.88	46	104
TA 2	74.59	39	-11.1	0.000	12.93	54	100
TA 3	75.90	39	-9.5	0.000	10.63	50	92
TA 4	75.28	39	-10.2	0.000	11.73	48	101
TA 5	77.56	39	-7.5	0.000	11.25	50	98
TA 6	74.95	39	-10.6	0.001	12.24	48	102

Tablas 21 y 22 muestran la variación de la tensión arterial sistólica y diastólica, durante el periodo de observación. En la primera el mayor descenso se produce en los primeros 3 meses, pasando de 140.67 a 125.49, con una reducción del 10.8%, y variaciones insignificantes posteriormente. La segunda muestra la mayor reducción al mes pasando de 83.87 a 74.59, lo que supone un descenso de 11,1%, con mínima variación posterior.

14.7 Peptido C, Leptina y Adiponectina.

TABLA 23 EVOLUCION DE SECUENCIA DE PEPTIDO C

	Media	Núm.	Perdi%	SD	Min	Max
Pept C basal	4.51	22	0	1.684	1.91	9.02
Pept C 1	3.87	22	14.19	0.977	2.09	6.08
Pept C 2	3.95	22	12.41	1.469	1.67	7.36
Pept C 3	3.49	22	22.62	1.209	1.61	5.79
Pept C 4	3.02	22	33.04	0.89	1.56	5.04
Pept C 5	2.59	22	42.57	0.857	1.27	4.44
Pept C 6	2.33	22	48.34	0.911	1.20	4.51

Tabla 23 muestra la evolucion del péptido C, parte de una media de 4.51, disminuyendo hasta casi el 50% al año, el mayor descenso se produce a partir del mes y medio despues de la operación, la media desde el inicio es alta, indicando la buena reserva pancreatica de celula beta.

TABLA 24 EVOLUCION DE SECUENCIA DE ADIPONECTINA

	Media	Núm.	Perdi%	SD	Min	Max
Adipo Basal	9.39	28	0	3.656	4.2	17.1
Adipo 1	8.157	28	-13.13	2.892	4.3	14.6
Adipo 2	9.833	28	4.72	4.544	4.0	21.4
Adipo 3	12.192	28	29.84	6.234	4.7	27.1
Adipo 4	12.482	28	32.93	7.126	5.0	35.1
Adipo 5	12.583	28	34.0	7.277	5.55	39.2
Adipo 6	13.706	28	45.96	7.044	5.2	28.3

Tabla 24 muestra la evolucion de la Adiponectina, que pasa de 9.39 a 12.482 a los 3 meses, un incremento de 33%, el valor al año es de 13.706 que supone un aumento de 46%.

TABLA 25 EVOLUCION DE SECUENCIA DE LEPTINA

	Media	Núm.	Perdi%	SD	Min	Max
Leptina Basal	60.348	29		17.379	22.30	91.196
Leptina 1	36.971	29	38.73	13.825	17.0	69.363
Leptina 2	32.022	29	46.94	11.281	14.0	57.30
Leptina 3	27.674	29	54.14	11.405	12.363	56.695
Leptina 4	23.643	29	60.82	8.366	9.0	40.0
Leptina 5	20.59	29	65.88	8.564	7.70	42.314
Leptina 6	13.539	29	77.56	8.273	3.78	43.0

Tabla 25 indica la evolución de Leptina, a diferencia de otros valores la cifra se reduce en un 38.7% en los primeros 15 días, pasando de 60.348 a 36.971, y sigue disminuyendo de manera más gradual hasta los 12 meses que desciende un 77.6% sobre la cifra basal, o lo que es lo mismo, queda en el 22.43%.

14.8 TABLAS DE INDICADORES DE INFLAMACION

TABLA 26 EVOLUCION DE SECUENCIA DE PCR

	Media	Núm.	Signifi	SD	Min	Max
PCR Basal	5.522	26		3.662	0.470	13.2
PCR 1	8.952	26	0.001	5.474	0.790	20.8
PCR 2	3.414	26	0.000	3.714	0.113	15.8
PCR 3	2.045	26	0.000	2.125	0.110	6.5
PCR 4	1.960	26	0.000	2.11	0.08	7.5
PCR 5	1.327	26	0.000	1.289	0.08	4.5
PCR 6	0.665	26	0.000	0.669	0.095	3.16

TABLA 27 EVOLUCION DE SECUENCIA DE Ferritina

	Media	Núm.	Signifi	SD	Min	Max
Ferri Bas	90.22	48		91.196	4.0	424.0
Ferri 1	196.85	48	0.000	218.03	16.0	1247.6
Ferri 2	130.03	48	0.000	137.92	9.0	677.1
Ferri 3	123.95	48	0.000	188.84	10.0	1217.2
Ferri 4	81.22	48	0.468	92.98	4.0	379.8
Ferri 5	77.75	48	0.841	90.62	5.0	446.0
Ferri 6	70.90	48	0.000	91.33	3.0	388.7

Tabla 26 y 27 muestran la evolución de los valores de Proteína C reactiva y Ferritina, dos marcadores de inflamación, aunque la ferritina tiene además el papel de indicador de las reservas de Fe del organismo (148). La proteína C pasa de una cifra de 5.522 a 0.665, una reducción de 8.3 veces su valor inicial, con un repunte en la medición de los primeros 15 días postintervención llegando a 8.952, que supone un aumento de 1.6 veces su valor basal, posiblemente por el estado inflamatorio que provoca la intervención. Lo mismo ocurre con la Ferritina que pasa de 90.22 a 70.90, una reducción de 32.5%, y como sucede con la proteína C, sufre un aumento de 2.18 veces su valor basal, en los primeros 15 días postintervención

14.9 TABLAS DE INDICADORES HEPATICOS

TABLA 28 EVOLUCION DE SECUENCIA DE GGT

	Media	Núm.	Dismi%	SD	Min	Max
GGT Basal	34.88	50	0	16.289	13	80
GGT 1	93.02	50	+166.7	61.677	22	330
GGT 2	47.38	50	+35.8	29.82	12	169
GGT 3	34.82	50	-0.17	20.433	11	102
GGT 4	28.70	50	-17.7	17.521	9	94
GGT 5	31.86	50	-8.7	42.855	8	314
GGT 6	25.48	50	-26.95	22.514	6	149

TABLA 29 EVOLUCION DE SECUENCIA DE GOT

	Media	Núm.	Dismi%	SD	Min	Max
GOT Basal	21.53	49	0	8.665	9	55
GOT 1	32.73	49	+52.0	16.734	9	90
GOT 2	32.39	49	+50.4	20.615	7	141
GOT 3	31.88	49	+48.0	24.525	12	178
GOT 4	25.14	49	+16.7	10.561	7	53
GOT 5	21.45	49	-0.37	12.492	3	77
GOT 6	19.27	49	-10.5	14.467	5	99

TABLA 30 EVOLUCION DE SECUENCIA DE GPT

	Media	Núm.		SD	Min	Max
GPT Basal	48.61	49	0	20.044	24	142
GPT 1	86.10	49	+77.1	46.918	27	256
GPT 2	72.92	49	+50.0	40.001	32	223
GPT 3	68.41	49	+40.7	37.502	30	265
GPT 4	53.86	49	+10.8	18.125	27	97
GPT 5	44.29	49	-8.8	15.212	20	86
GPT 6	43.78	49	-9.9	31.091	19	238

Tablas 28, 29 y 30 muestran la evolución de las enzimas hepáticas GGT, GOT y GPT. La GGT, al cabo de un año, pasa de un valor inicial de 34.88 a 25.48, una reducción de un 27%, es la enzima hepática que mejor discrimina la existencia de hígado graso, con una correlación de 0.772

(149). La GOT pasa de 21.53 a 19.27, un descenso de 10.5%, y la GPT pasa de 48.61 a 43.78, un 10% de descenso.

14.10 TABLAS TESTIGO

TABLA 31 EVOLUCION SECUENCIA DE BILIRRUBINA total

	Media	Núm.	SD	Min	Max
Bilirru Basal	0.432	44	0.2465	0.2	1.3
Bili 1	0.404	44	0.2137	0.1	1.2
Bili 2	0.461	44	0.2262	0.2	1.6
Bili 3	0.525	44	0.2839	0.2	1.8
Bili 4	0.521	44	0.3205	0.2	2.1
Bili 5	0.521	44	0.2871	0.2	1.7
Bili 6	0.468	44	0.2361	0.2	1.6

Tabla 31 muestra los valores de bilirrubina, se mantienen en cifras normales durante todo el periodo de observacion, aumentan ligeramente entre el mes y medio y el sexto mes, sin ninguna repercusion clinica.

Esta tabla, así como la siguiente, se muestran como prueba de que valores de parámetros biológicos básicos, se mantienen inalterados durante el periodo de seguimiento.

TABLA 32 EVOLUCION DE SECUENCIA DE UREA

	Media	Núm.	SD	Min	Max
Urea Basal	31.85	52	7.860	13	49
Urea 1	24.40	52	11.899	9	84
Urea 2	23.92	52	11.998	8	68
Urea 3	24.71	52	9.211	9	55
Urea 4	26.46	52	8.342	9	47
Urea 5	29.04	52	7.980	15	57
Urea 6	30.0	52	9.905	14	81

Sig 0.000

Tabla 32 muestra la evolucion de la urea, que se mantiene tambien en cifras promedio normales.

Estas dos tablas, muestran que los valores de bilirrubina y urea, parten de cifras normales y no se modifican, de manera relevante, durante el seguimiento de un año, sirviendo como ejemplo, de valores biológicos básicos, que no se influyen por el procedimiento bariátrico.

14.11 TABLAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Tabla 33

Cambio en factores de riesgo cardiovascular a los 6 meses

	Basal	Final	Cambio%	Valor p
Peso Kg	141.52	106.84	-34.68	0.000
IMC Kg/m2	51.99	39.3	-12.69	0.000
Cintura cm	138.38	113.9	-24.48	0.000
Cadera cm	151.1	127.97	-23.13	0.000
TA sistó mm Hg	140.12	124.52	-15.6	0.000
TA diastó mm Hg	82.59	76.1	-6.49	0.000
Glucosa mg/dl	116.1	90.44	-25.66	0.000
A Úrico mg/dl	5.83	4.63	-1.2	0.000
Coles total mg/dl	195.9	154.11	-41.79	0.000
Triglice mg/dl	144.37	117.37	-27	0.000
GOT	22.34	21.87	-0.47	0.008
GPT	48.18	44.18	-4	0.000
GGT	39.31	31.92	-7.39	0.000
Insulina	22.63	8.65	-13.98	0.000
HOMAIR	6.19	1.92	-4.27	0.000
Péptido C	4.11	2.44	-1.67	0.000
Leptina	58.95	21.45	-37.5	0.000
Adiponec	9.05	11.41	+2.36	0.000
PCR	5.98	1.42	-4.56	0.000

Tabla 34

Cambio en factores de riesgo cardiovascular al año

	Basal	Final	Cambio%	Valor p
Peso kg	141.52	98.32	-43.2	0.000
IMC Kg/m2	51.99	36.1	-23.89	0.000
Cintura cm	138.38	107.72	-30.66	0.000
Cadera cm	151.1	120.24	-30.86	0.000
TA sistoli	140.12	124.77	-15.35	0.000
TA diasto	82.59	75.97	-6.62	0.000
Glucosa mg/dl	116.1	88.73	-27.37	0.000
A Úrico mg/dl	5.83	4.37	-1.46	0.000
Coles total mg/dl	195,9	155.24	-40.66	0.000
Triglice mg/dl	144.37	109.22	-35.15	0.000
GOT	22.34	18.87	-3.47	0.004
GPT	48.18	39.17	-9.01	0.000
GGT	39.31	25.78	-13.53	0.000
Insulina	22.63	7.55	-15.08	0.000
HOMAIR	6.19	1.69	-4.5	0.000
Péptido C	4.11	2.19	-1.92	0.000
Leptina	58.95	16.16	-42.79	0.000
Adiponecti	9.05	12.50	+3.45	0.000
PCR	5.98	0.72	-5.26	0.000

Las tablas 33 y 34 muestran el cambio en los parámetros antropométricos y biológicos que son marcadores de riesgo cardiovascular. Puesto que algunos de los valores biológicos, no cumplían con el supuesto de normalidad, he optado por aplicar el test U de Man-witney. En la primera tabla, que muestra la variación en los 6 primeros meses, resulta evidente la disminución del peso que pasa de una media de 141.5 a 106.8, lo que significa una reducción del 24.5%. El IMC se reduce en 24.4%, el diámetro de cintura se reduce en 17.7% y la medida de cadera en 15.3%. Todos los

estudios publicados, evidencian que la reducción del riesgo vascular, corre paralela con la disminución del peso (150)(151) (155).

La reducción porcentual en la TA sistólica es de 11.1%, de la diastólica de 7.85%, la glucosa promedio descendió en 22.1%, el ácido úrico en un 20.6%, el colesterol total en 21.33%, los triglicéridos en 18.7%. La GOT se redujo en 2%, GPT en 9% y la GGT en 18.8%, esta última se considera un marcador de hígado graso no alcohólico.

La insulina se redujo en 2.6 veces su valor inicial, el HOMAIR en 3.2 veces, el Péptido C en 1.7 veces su cifra de partida, la leptina se redujo en 2.7 veces su valor inicial, la adiponectina aumento en un 26%, Finalmente la PCR disminuyo en 24%.

La segunda tabla, muestra los cambios producidos al cabo del año. Se aprecia que la reducción del peso es de 30.5%, el IMC disminuye en 46%, la cintura en 22.15%, la cadera en 20.42%, prácticamente no hay modificaciones en las cifras de TA sistólica y diastólica, la glucosa disminuye en 23.6%, el ácido úrico en 25%, el colesterol total no sufre cambios respecto a los 6 meses, los triglicéridos siguen su descenso hasta el 24.3%, la GOT disminuye en 15.5%, GPT en 18.7%, la GGT en 34,42%.

La insulina se reduce en 3 veces su valor inicial, el HOMAIR en 3,66 veces, el Peptido C en 1.9 veces, la Leptina en 3.65 veces su valor, la adiponectina aumenta su cifra en el 26.2%, y la PCR se reduce en 8.3 veces sus valores iniciales.

14.12 TABLAS DE EVOLUCION DE TRATAMIENTO

Tabla 35 Tratamiento para hipercolesterolemia a 6 meses.

	Nº observado	Nº Observado
	Preintervencion (%)	6 meses (%)
No	193 (91.2)	93 (95.9)
Si	19 (8.9)	4 (4.1)
Total	212	97

Significacion 0.000

Tabla 36 Tratamiento para hipercolesterolemia 12 meses.

	Nº Observado	Nº Observado
	Preintervencion	12 meses
No	193 (91.1)	75 (95.0)
Si	19 (8.9)	4 (5.0)
Total	212	79

Significacion 0.000

Tabla 37 Tratamiento para HTA 6 meses.

	Nº Observado (%)	Nº Observado (%)
	Preintervencion	6 meses
No	130 (61.3)	71 (72.4)
Si	82 (38.7)	32 (27.6)
Total	212	116

Significacion 0.001

Tabla 38 Tratamiento para HTA 12 meses.

	Nº Observado (%)	Nº Observado (%)
	Preintervencion	12 meses
No	130 (61.3)	52 (66.3)
Si	82 (38.7)	27 (33.7)
Total	212	80

Significacion 0.001

Tabla 39 Tratamiento antidiabetico 6 meses.

	Nº Observado (%)	Nº observado (%)
	Preintervencion	6 meses
No	162 (76.4)	89 (91.8)
Si	50 (23.6)	8 (8.2)
Total	212	97

Significacion 0.000

Tabla 40 Tratamiento antidiabetico 12 meses.

	Nº Observado (%)	Nº Observado (%)
	Preintervencion	12 meses
No	162 (76.4)	72 (91.2)
Si	50 (23.6)	7 (8.8)
Total	212	79

Significacion 0.000

La serie de cuadros desde **6** hasta la **11**, muestran la proporción de pacientes que estaban en tratamiento para hipercolesterolemia, hipertensión y diabetes con algún tipo de medicación, al comienzo del seguimiento, y como evoluciona la situación a los 6 meses y al año. Para la hipercolesterolemia hay una reducción desde el 8.9% de pacientes que tomaban antes de la intervencion, hasta el 4.1% a los 6 meses en la medicación y al 5% al cabo del año. El 38.7%, tomaban medicación antihipertensiva antes de la intervencion que pasa a ser del 27.6% a los 6 meses, y de 33.7% al año. Respecto al tratamiento antidiabético pasan del 23.6% al 8.2% a los 6 meses y al 8.8% al año.

14.13 Tabla 41 DE EVOLUCION DE HOMAIR según tipo de intervención.

Variable	Tipo inter	n	\bar{x}	sd	min	máx.
Homair0	DBP	47	6.5	3.8	1.5	18.5
	GT	35	5.5	4.4	1.3	20.5
p=0.08	total	82	6.1	4.0	1.3	20.5
HOMAIR1	DBP	42	3.5	1.4	1.4	6.6
	GT	13	3.6	1.6	1.1	6.9
P=0.78	total	55	3.6	1.4	1.1	6.9
HOMAIR2	DBP	45	3.4	1.6	1.2	7.3
	GT	19	3.4	1.5	1.3	7.7
P=0.99	total	64	3.4	1.5	1.2	7.7
HOMAIR3	DBP	45	3.3	2.0	0.7	9.0
	GT	22	2.7	1.2	1.1	6.0
p=0.53	total	67	3.1	1.8	0.7	9.0
HOMAIR4	DBP	42	2.5	1.4	0.5	6.5
	GT	19	2.3	1.0	0.8	5.0
P=0.82	total	61	2.4	1.3	0.5	6.5
HOMAIR5	DBP	47	2.0	1.0	0.0	5.6
	GT	29	1.9	1.0	0.7	4.8
P=0.50	total	76	2.0	1.0	0.0	5.6
HOMAIR6	DBP	47	1.8	0.9	0.5	4.6
	GT	21	1.7	0.9	0.5	4.2
P=0.64	total	68	1.8	0.9	0.5	4.6

Tabla 41 Comparativa secuencial de **HOMAIR** según tipo de intervención. Test U Mann-Whitney. DBP Derivacion biliopancreatica, GT Gastrectomia tubular.

Esta tabla muestra la secuencia completa de la evolución del HOMAIR, desde la situación previa a la intervención, hasta el año. Hay que señalar, que antes de la intervención, la diferencia en esta medida de sensibilidad a la insulina, muestra una cierta tendencia a la significación. A partir de las dos semanas, no hay diferencias entre ambos tipos de intervención, en todo el intervalo de tiempo.

Tabla 42 Comparar peso con tipo de intervención derivativa. Test U Mann-Whitney. DBP Derivación biliopancreática, GT Gastrectomía tubular.

Variable	Tipo inter	n	\bar{x}	sd	Min	Max
homair0	DBP	31	5.7	2.6	1.5	11.2
	GT6	3.9	1.7	2.4	7.1	11.2
p = 0,08	total	37	5.4	2.6	1.5	11.2
HOMA.IR1	DBP	31	3.5	1.3	1.4	6.6
	GT	6	4.4	1.6	2.9	6.9
p = 0,22	total	37	3.6	1.4	1.4	6.9
HOMA.IR2	DBP	31	3.1	1.5	1.2	6.7
	GT	6	3.3	1.2	2.1	5.4
p = 0,59	total	37	3.1	1.4	1.2	6.7
HOMA.IR3	DBP	31	3.0	1.8	0.7	9.0
	GT	6	3.2	1.1	2.0	5.0
p = 0,28	total	37	3.0	1.7	0.7	9.0
HOMA.IR4	DBP	31	2.3	1.2	0.5	4.8
	GT	6	2.7	0.6	1.9	3.4
p = 0,14	total	37	2.3	1.1	0.5	4.8
HOMA.IR5	DBP	31	2.0	0.9	0.0	4.7
	GT	6	2.6	1.0	1.5	4.4
p = 0,19	total	37	2.1	0.9	0.0	4.7
HOMA.IR6	DBP	31	1.7	0.9	0.5	4.6
	GT	6	2.3	1.4	0.9	4.2
p = 0,23	total	37	1.8	1.0	0.5	4.6

La siguiente tabla, parte del mismo análisis, pero esta vez, tomando en consideración, los casos en los que dispongo de todos los datos durante el seguimiento. Muestra de la misma forma que el cuadro anterior, la inexistencia de diferencias significativas entre los dos procedimientos quirúrgicos.

Tabla 43 Comparativa secuencial de la evolucion de la insulinemia, durante el seguimiento, según el tipo de intervencion.

Variable	Tipo	n	\bar{x}	sd	Min	Max
INSUL0.0	DBP	49	24.0	15.5	6.3	97.3
	GT	35	19.3	15.0	4.7	74.8
p=0.02	total	84	22.1	15.4	4.7	97.3
INSUL2	DBP	46	14.0	5.5	6.9	28.8
	GT	22	11.9	4.6	5.0	20.3
p=0.18	total	68	13.3	5.3	5.0	28.8
INSUL3	DBP	45	13.6	7.1	3.6	32.1
	GT	24	10.3	3.4	5.3	16.0
p=0.14	total	69	12.4	6.3	3.6	32.1
INSUL4	DBP	42	11.1	5.6	2.4	29.8
	GT	22	9.0	3.1	3.7	14.8
p=0.19	total	64	10.4	4.9	2.4	29.8
INSUL5	DBP	47	9.2	4.3	0.3	24.8
	GT	32	8.1	3.8	2.8	19.7
p=0.20	total	79	8.8	4.1	0.3	24.8
INSUL6	DBP	47	8.2	3.7	2.8	19.0
	GT	23	7.2	3.2	2.5	15.7
p=0.17	total	70	7.9	3.5	2.5	19.

Aunque los valores de partida 24.0 para Scopinaro y 19.3 para el resto, si que mostraban significación, se comprueba que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos procedimientos durante todo el intervalo de observacion, desde los 15 dias hasta el año. DBP Derivacion biliopancreatica, GT Gastrectomia tubular.

Tabla 44 Comparar PEP-C con tipo de intervención derivativa. Test U Mann-Whitney. DBP Derivación biliopancreática, GT Gastrectomía tubular.

Variable	Tipo	n	\bar{x}	sd	Min	Max
PEPC	DBP	45	4.5	1.7	1.6	9.2
	GT	29	4.0	1.9	1.4	9.7
p = 0.15	total	74	4.3	1.8	1.4	9.7
PEPC1	DBP	21	4.0	1.1	1.8	6.1
	GT	8	4.0	1.1	2.9	6.1
p = 0.92	total	29	4.0	1.1	1.8	6.1
PEPC2L	DBP	22	4.0	1.4	1.6	7.4
	GT	15	4.0	1.4	2.1	7.0
p = 0.90	total	37	4.0	1.4	1.6	7.4
PEPC3	DBP	21	3.7	1.2	1.6	5.8
	GT	16	3.4	1.0	1.8	5.3
p = 0.35	total	37	3.6	1.1	1.6	5.8
PEPC4	DBP	19	3.0	1.0	1.5	5.0
	GT	20	2.7	0.7	1.7	4.2
p = 0.42	total	39	2.9	0.9	1.5	5.0
PEPC5	DBP	23	2.5	0.9	0.6	4.4
	GT	19	2.6	1.1	1.3	5.8
p = 0.93	total	42	2.6	1.0	0.6	5.8
PEPC6	DBP	26	2.2	0.7	1.0	3.6
	GT	23	2.3	0.8	1.3	4.5
p = 0.99	total	49	2.2	0.8	1.0	4.5

Muestra la evolución de los valores de Peptido C, sin que se detecten diferencias estadísticamente significativas entre los dos procedimientos.

Tabla 45 Comparar Adiponectina con tipo de intervención derivativa. Test U Mann-Whitney. DBP Derivacion biliopancreatica, GT Gastrectomia tubular.

Variable	Tipo	n	\bar{x}	sd	Min	Max
ADIPO0.0	DBP	42	9.0	4.5	2.0	23.1
	GT	29	9.5	3.9	3.7	20.1
p=0.44	total	71	9.2	4.2	2.0	23.1
ADIPO1	DBP	31	7.7	3.1	2.2	15.8
	GT	13	9.7	3.5	4.9	18.0
p=0.07	total	44	8.3	3.3	2.2	18.0
ADIPO2	DBP	34	9.6	5.0	4.0	23.5
	GT	14	10.8	4.6	4.3	21.0
p=0.22	total	48	10.0	4.9	4.0	23.5
ADIPO3	DBP	33	11.7	6.4	4.7	29.2
	GT	16	10.9	4.3	5.1	18.1
p=0.92	total	49	11.5	5.7	4.7	29.2
ADIPO4	DBP	30	11.5	7.3	5.0	35.1
	GT	14	12.3	4.4	5.2	20.0
p=0.19	total	44	11.7	6.4	5.0	35.1
ADIPO5	DBP	31	11.7	7.8	4.8	39.2
	GT	23	11.2	4.6	4.1	23.0
p=0.48	total	54	11.5	6.6	4.1	39.2
adipo6	DBP	26	11.7	5.9	5.2	27.4
	GT	11	14.1	6.1	6.3	23.7
p=0.24	total	37	12.4	5.9	5.2	27.4

Muestra la evolucion de los valores de Adiponectina, tampoco hay diferencias estadísticamente significativas, ni en los valores de partida, ni a largo del seguimiento. Aunque casi alcanza significación a los 15 dias postintervencion, siendo 7.7 para Scopinaro y 9.7 para restrictiva, posiblemente por la menor agresividad de la intervencion restrictiva.

Tabla 46 comparativa secuencial de **LEPTINA** según tipo de intervención.

Variable	tipo	n	\bar{x}	sd	Min	Max
LEP.0	DBP	41	65.5	24.6	15.7	132.0
(a)	GT	28	69.7	40.1	22.3	181.5
p=0.66	total	69	67.2	31.6	15.7	181.5
LEP.1	DBP	31	33.7	16.6	8.3	85.0
(a)	GT	13	41.5	19.2	13.2	76.0
p=0.23	total	44	36.0	17.6	8.3	85.0
LEP.2	DBP	33	34.8	15.3	9.1	78.0
(a)	GT	14	35.2	21.6	14.0	96.0
P=0.67	total	47	34.9	17.2	9.1	96.0
LEP.3	DBP	32	30.0	14.2	7.7	70.0
(a)	GT	16	30.0	19.9	13.0	85.0
p=0.47	total	48	30.0	16.1	7.7	85.0
LEP.4	DBP	29	25.4	11.0	4.6	49.6
(b)	GT	14	23.6	9.5	9.0	40.0
p=0.62	total	43	24.8	10.4	4.6	49.6
LEP.5	DBP	30	21.9	9.9	2.6	47.5
(a)	GT	23	24.7	16.1	7.7	70.0
p=0.79	total	53	23.1	12.9	2.6	70.0
LEP.6	DBP	26	17.0	11.9	3.8	45.6
(b)	GT	11	13.4	4.6	5.2	20.0
p=0.78	total	37	15.9	10.3	3.8	45.6

(a) Test t-Student, (b) Test U Mann-Whitney. DBP Derivacion biliopancreatica, GT Gastrectomia tubular.

Resulta evidente desde el principio, que no hay diferencias entre los pacientes sometidos a los dos tipos de intervención, ni durante el seguimiento.

Tabla 47 comparativa secuencial de **LEPTINA** según sexo

Variable	sexo	\bar{x}	median	sd	nº
LEP.0	Hombre	53.3	50.43	29.15	39
	Mujer	75.13	66.8	35,23	83
Test U Man-Witney sig 0.001					
LEP.1	Hombre	31.22	28.0	18.32	19
	Mujer	40.26	37.14	17.47	39
Test U Man-Witney sig 0.000					
LEP.2	Hombre	26.19	24.0	11.79	19
	Mujer	39.24	35.88	16.90	42
Test U Man-Witney sig 0.000					
LEP.3	Hombre	20.58	17.66	9.98	19
	Mujer	31.25	34.15	15.27	42
Test U Man-Witney sig 0.000					
LEP.4	Hombre	16.29	15.0	7.58	16
	Mujer	28.42	29.2	9.65	38
Test U man-Witney sig 0.000					
LEP.5	Hombre	17.23	20.26	8.11	27
	Mujer	24.84	21.0	16.6	43
Test U man-Witney sig 0.000					
LEP.6	Hombre	10.03	10.85	5.06	10
	Mujer	17.60	15.41	10.31	31
Test U Man-Witney sig 0.000					

Realizada sobre el mismo numero de pacientes que en la **Tabla 46**. En todo el periodo de seguimiento, la leptina esta más elevada en mujeres.

14.14.- PREDICTORES POTENCIALES DE PERDIDA DE PESO

Se muestra un análisis preliminar, en el que se estudia la edad con punto de corte en 38 años y el IMC con punto de corte en 50, como potenciales variables predictoras del peso perdido a los 6 y 12 meses.

La Tabla 2, de resultados, con valores absolutos y la pérdida de peso porcentual, muestra que a los 6 meses se había perdido, en promedio, un 23.65%, redondeando la cifra, se considero como éxito, la pérdida de peso de al menos 25%, lo hemos llamado Δ PESO 6 meses.

En la misma Tabla 2, comprobamos que al año se había perdido de media el 30.28% del peso pre intervención, redondeando la cifra, se toma como referencia el 30% de pérdida del peso basal, para definir el resultado como éxito, Δ PESO 1 año.

Tabla 48 Edad e IMC como factores predictores de perdida de peso

Variable	≤ 38 > 50 IMC	Otros	Total	p
Δ PESO 6 meses	72.4%(21/8)	41.4%(36/51)	49.1%(57/116)	0.004
Δ PESO 1 año	94.7%(18/1)	74% (54/19)	78.3%(72/92)	0.051

Comprobamos que a los 6 meses, estas dos variables, edad e IMC, sobre un total de 116 pacientes, permiten diferenciar a los que consiguen este resultado.

Se comprueba al año, que estas dos variables, la edad y el IMC, sobre un total de 92 pacientes, alcanzan la significación estadística de 0.051.

Un análisis más preciso, con las condiciones descritas previamente, mostraba los siguientes resultados.

Tabla 49 Edad e IMC como predictores de pérdida de peso

Δ PESO 6meses	< 38 bmi0 >=50	< 38 bmi0 <50 >= 38 bmi0 <50 >= 38 bmi0 >=50	< 38 bmi0 >=50	p		
	76.9% (20/6)	57.1%(4/3)	39.5%(15/23)	37.2%(16/27)	48.2%(55/59)	0.007
Δ PESO año	< 38 bmi0 >=50	< 38 bmi0 <50 >= 38 bmi0 <50 >= 38 bmi0 >=50	< 38 bmi0 >=50			
	94.4%(17/1)	57.1%(4/3)	64.3%%(18/10)	84.2%(32/6)	78%(17/20)	0.036

Para el análisis a los 6 meses. La proporción de pacientes con IMC \geq 50, que tienen menos de 38 años es de 76.9%, al compararlo con la proporción de los que tienen >38 años es de 37.2%, el doble, y los pacientes con >38 años y IMC<50, así como los pacientes con <38 años y <50 de IMC, tienen cifras intermedias, con 39.5 y 57.1% respectivamente.

En el análisis al año. La proporción de pacientes que consiguen alcanzar el 30% de peso perdido sobre su peso basal, es de 94.4% si tienen menos de 38 años y >50 IMC, sin embargo la proporción de pacientes con >38 años es del 84.2%, mucho mayor que la de los 6 meses. Sigue siendo menor la proporción de pacientes con IMC>50, que es de 57.1 y 64.3%, cuando se pone el punto de corte en los 38 años.

14.15.- PREDICTORES POTENCIALES DE NORMALIZACION METABOLICA

Se realizo un análisis, tomando como predictores potenciales de normalización metabólica, IMC, sexo y edad, a los 6 meses y al año después de la intervención. Se consideró normalidad metabólica, algunos de los criterios que definen el síndrome metabólico:

- Valores de glucosa en ayunas <110 mg.
- Niveles de triglicéridos <150.
- Cifra de TA máxima <135 mm Hg.
- Cifra de TA mínima <85 mm Hg.

Normalidad metabólica según IMC a los 6 meses.

Variable	<50 IMC	>=50 IMC	Total	p
	60.7%(17/11)	45%(18/22)	51.5 %(35/33)	0.202

Tabla 50 Prueba de chi-cuadrado $p=0,202$

En este cuadro, comprobamos que el IMC, con punto de corte en 50, no permite discriminar entre los pacientes que alcanzan la normalidad metabólica y los que no.

Normalidad metabólica al año, según IMC.

Variable	<50 IMC	>=50 IMC	Total	p
	64.3%(18/10)	62.5%(25/15)	51.5 %(43/25)	0.881

Tabla 51 Prueba de chi-cuadrado $p=0,881$

No hay diferencias significativas en función del IMC, de manera que los obesos que presentan IMC >50, se comportan de la misma forma que los que están por debajo de este valor.

Tabla 52 Normalidad metabólica a los 6 meses, según edad.

Variable	<38 años	>=38 años	Total	p
	66.7%(12/6)	42.9%(21/28)	49.3 %(33/34)	0.084

Prueba de chi-cuadrado $p=0,084$

Este cuadro muestra la diferencia en porcentaje, de la edad, con punto de corte a los 38 años, la proporción es de 66.7% en menores y la de 42.9% en mayores, sin que llegue a alcanzar significación estadística aunque también con clara tendencia.

Tabla 53 Normalidad metabólica al año, según edad.

Variable	<38 años	>=38 años	Total	p
	83.3%(15/3)	53.1%(26/23)	61.2 %(41/26)	0.024

Prueba de chi-cuadrado $p=0,024$

A diferencia del cuadro anterior, la edad como predictor de normalización metabólica, es un factor discriminante al año. Así se comprueba que los pacientes con edad por debajo de 38 años, consiguen normalizar los parámetros en 83.3%, mientras que los que tienen más de 38 años, solo lo consiguen en 53.1%. La significación estadística es 0.024.

Tabla 54 Normalidad metabólica a los 6 meses, según sexo.

Variable	Hombre	Mujer	Total	p
	52.2%(12/11)	48.9%(23/24)	50%(41/26)	0.799

Prueba de chi-cuadrado $p=0,799$

Este cuadro muestra la diferencia según sexo, entre los pacientes que consiguen normalidad metabólica y los que no, no habiendo diferencias entre hombres y mujeres.

Tabla 55 Normalidad metabólica al año, según sexo.

Variable	Hombre	Mujer	Total	p
	78.3%(18/5)	55.3%(26/21)	62.9%(44/26)	0.062

Prueba de chi-cuadrado $p=0,062$

En este cuadro, podemos comprobar que la normalidad metabólica en función del sexo, no llega a alcanzar significación estadística, pues se queda en 0.062, aunque muestra tendencia, comprobándose que la proporción de hombres que la alcanzan es de 78.3% y la de mujeres del 55.3%, posiblemente un mayor número de casos, habría alcanzado la validez estadística convencional con la variable sexo.

14.16.- Predictores de pérdida de peso modelizados.

Este **análisis de los datos**, con la finalidad de predecir el peso final conseguido, parte de los supuestos siguientes:

Se calculo la pérdida de peso a los 15 días como peso basal menos peso 1, la pérdida de peso a los 12 meses como peso basal menos peso 6. De manera que los valores positivos reflejan pérdidas de peso y los valores negativos ganancias de peso. De la misma forma, se realizó para la correlación entre el peso perdido a los 15 días y el peso perdido a los seis meses.

Se realizaron los mismos cálculos para el IMC, es decir IMC a los 15 días menos IMC basal, y IMC a los 12 meses menos IMC basal. De igual forma, los valores positivos reflejan pérdidas de IMC y los valores positivos ganancias de IMC. Se obtuvieron los siguientes resultados. De la misma forma, se realizó para la correlación entre el IMC perdido a los 15 días y el IMC perdido a los seis meses.

La correlación entre el peso perdido a los 15 días y el peso perdido a los 12 meses, los valores obtenidos son los siguientes:

$R = 0.670$ $R^2 = 0.449$ $R^2_{\text{corregida}} = 0.440$
 $t = 6.932$ La significación es $= 0.000$
 $B_0 = 1.247$

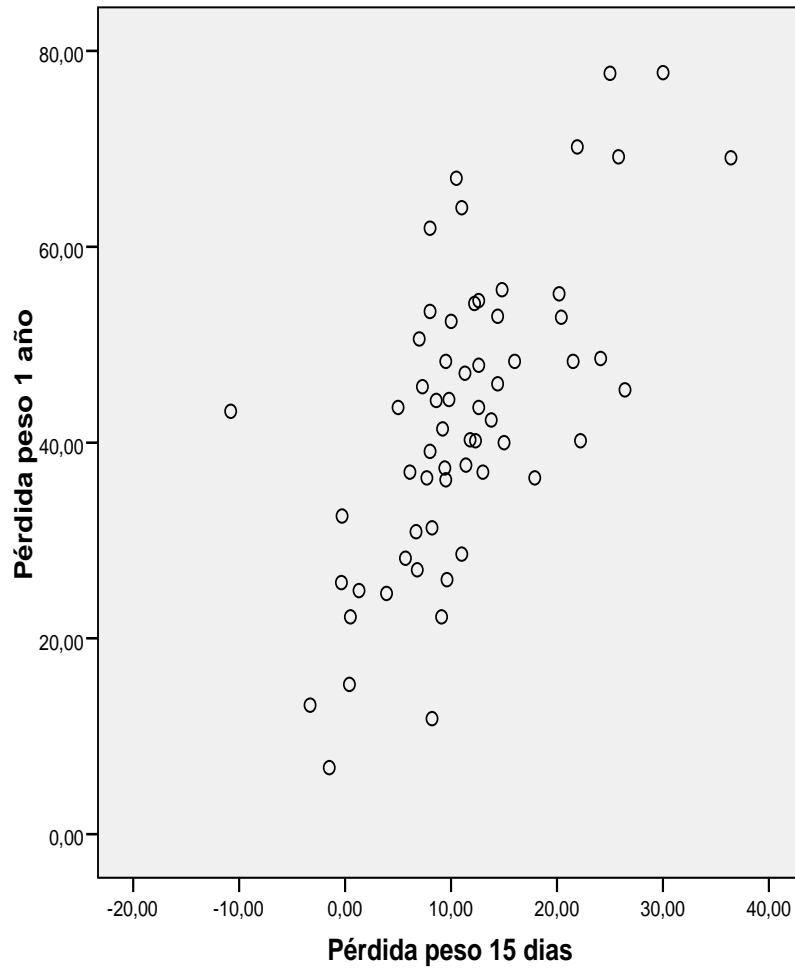


Grafico 2A

Este es el grafico que representa la correlación entre ambos parámetros.

De igual forma la correlación entre el peso perdido a los 15 días y el peso perdido a los 6 meses, los valores obtenidos son los siguientes:

$R = 0.896$
 $T = 17.847$
 $B_0 = 0.885$

$R^2 = 0.803$
La significación es 0.000
 $R^2_{\text{corregida}} = 0.801$

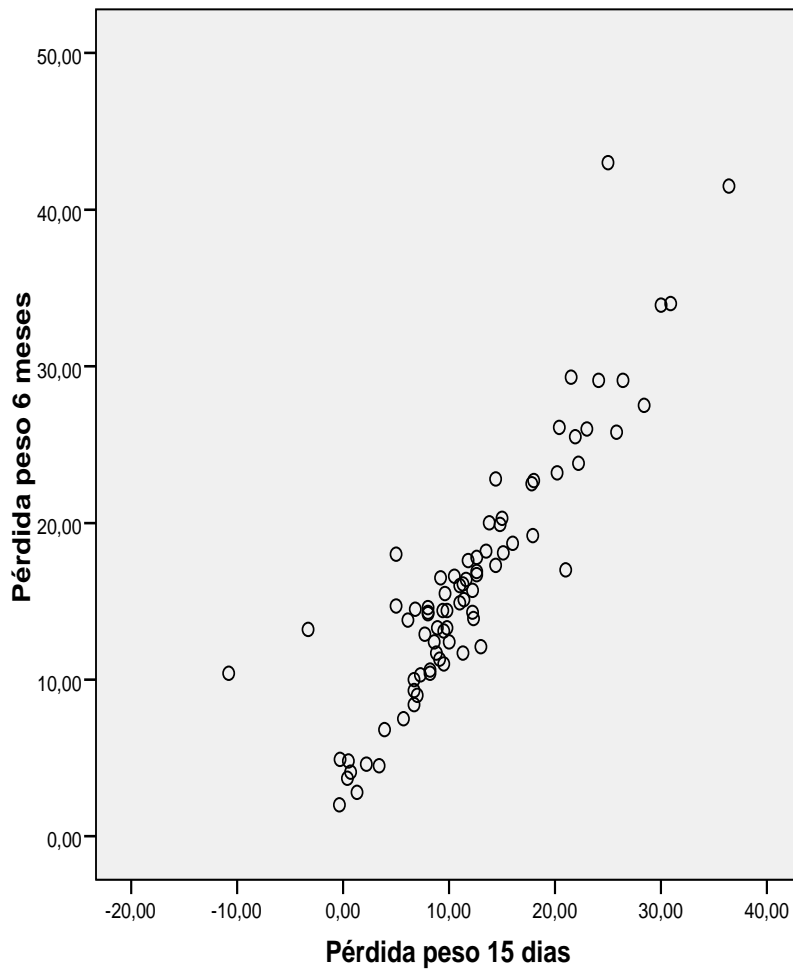


Grafico 2B

Este es el grafico que representa la correlación entre los dos parámetros.

Se realizaron los mismos cálculos con el IMC, calculando la correlación entre el descenso de IMC a los 15 días y al año, los valores obtenidos son los siguientes:

$R=0.612$ $R^2=0.374$ $R^2\text{corregida}=0.363$
 $t= 5.937$ La significación es=0.000
 $B_0= 1.122$

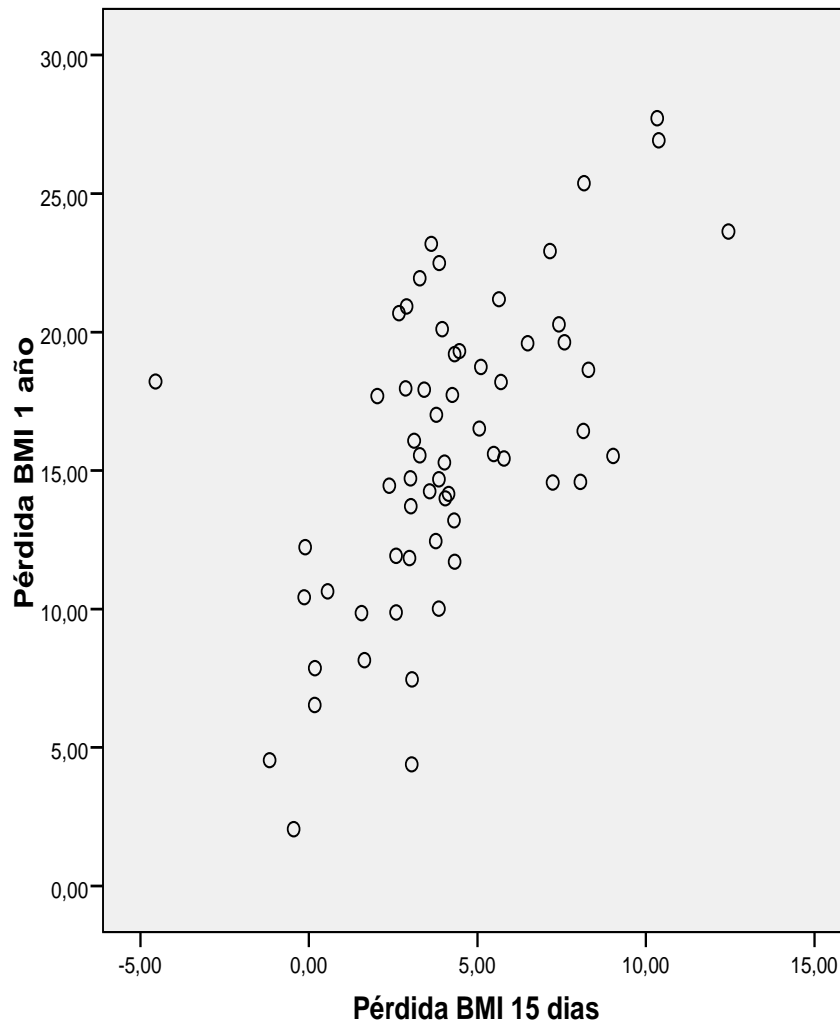


Grafico 2C

Este es el grafico que representa la correlación

Se realizaron los mismos cálculos con el IMC, calculando la correlación entre el descenso de IMC a los 15 días y a los 6 meses, los valores obtenidos son los siguientes:

R= 0.891
t=17.313
B₀= 0.884

R²=0.794
La significación= 0.000
R²corregido= 0.791

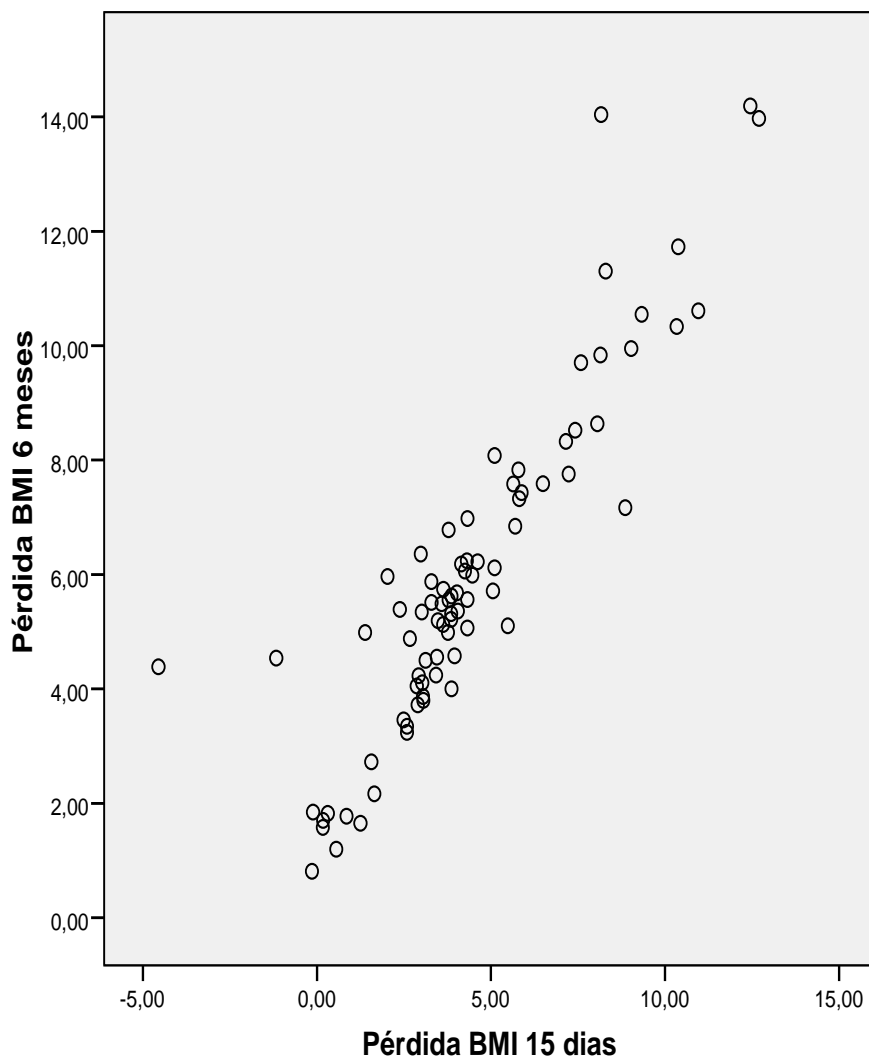


Grafico 2D

Este grafico muestra la correlación.

Cuando se añade, la variable edad en fecha de la cirugía, al peso perdido al año, los valores obtenidos son los siguientes:

$R=0.72$	$R^2=0.519$	$R^2\text{corregida}=0.502$
$t\text{ peso perdido}=7.054$	$t\text{ edad fecha cirugía}=-2.305$	
Significación= 0.000	Significación= 0.025	

Claro está, que hay otras circunstancias que influyen de manera determinante en los resultados, respecto a la pérdida de peso y sobre todo en la resolución de la comorbilidad, como son la edad y el tiempo de evolución de las enfermedades asociadas. Esto se investigó en nuestros pacientes, y tal como muestra el **cuadro 5**, encontramos que la diferencia en pérdida de peso es mayor en los pacientes sometidos a técnicas derivativas, que también parten de un peso significativamente mayor, a lo largo de los meses, se va acortando la diferencia, aunque sigue siendo significativa a los 6 y 12 meses, después de la intervención. Sin embargo, en cuanto a la repercusión sobre la resistencia a la insulina, no hay diferencias en ninguno de los periodos estudiados.

14.17 Síndrome metabólico y sus componentes. Factores biológicos como predictores de mejoría en parámetros metabólicos.

Tabla 56 TA sistólica

	Basal %(Casos)	año %(Casos)
TA Sistólica	79.2%(76/96)	43.7%(7/16)

Significación 0.000

Tabla 57 Diabetes

	Basal %(Casos)	año %(Casos)
Diabetes	60.2%(59/98)	3.84%(1/26)

Significación 0.043

Tabla 58 Triglicéridos

	Basal %(Casos)	año %(Casos)
Triglicéridos	37.8%(39/103)	8.7%(2/23)

Significación 0.000

Tabla 59 Suma Factores

	<2 Basal %(Casos)	3-5 Basal %(Casos)	<2 año %(Casos)	3-5 año %(Casos)
Suma Factores	45.3%(43/95)	54.7%(52/95)	68.7%(11/16)	31.2%(5/16)

Significación 0.000

Los cuadros 28-31, muestran la evolución de los componentes del síndrome metabólico, desde el comienzo del seguimiento hasta el año. Comprobamos la reducción porcentual en los componentes individuales y en la suma de factores.

Con el fin de deslindar, los factores que influyen en la mejoría y normalización del metabolismo, se realizó un análisis de regresión múltiple, con un grupo de variables que influyen en el desarrollo y evolución de las manifestaciones patológicas de la obesidad. Concretamente se emplearon las siguientes, HOMA-IR, Péptido C, Leptina, Medida de cintura, Adiponectina, e IMC basal.

Δ HOMA-IR 6 meses, diferencia entre valor de HOMA-IR basal y HOMA-IR a los 6 meses.

Δ HOMA-IR año, diferencia entre valor de HOMA-IR basal y HOMA-IR al año.

Δ TA SISTOLICA 6 meses, diferencia entre valor de TA SISTOLICA basal y TA SISTOLICA a los 6 meses.

Δ TA SISTOLICA año, diferencia entre valor de TA SISTOLICA basal y TA SISTOLICA al año.

Δ Triglicéridos 6 meses, diferencia entre valor de Triglicéridos basal y a Triglicéridos a los 6 meses.

Δ Triglicéridos año, diferencia entre valor de Triglicéridos basal y Triglicéridos al año.

Δ Cintura 6 meses, diferencia entre valor de Cintura basal y Cintura a los 6 meses.

Δ Cintura año, diferencia entre valor de Cintura basal y Cintura al año.

Δ IMC 6 meses, diferencia entre valor de IMC basal, IMC a los 6 meses.

Δ IMC 6 meses, diferencia entre valor de IMC basal, IMC a los 6 meses.

Δ IMC 1 año, diferencia entre valor de IMC basal, IMC al 6 años.

Estos son los resultados.

Tabla 60 ANALISIS DE REGRESION MULTIPLE

Variable dependiente	Variable independiente	coeficiente β	signif
Δ HOMA-IR 6 meses	edad	-0.059	0.045
Δ HOMA-IR año	HOMA-basal	1.108	0.000
	Peptido C	-0.149	0.019
Δ SISTO 6 meses	TA SIS basal	0.636	0.000
Δ SISTO año	TA SIS basal	0.504	0.000
Δ Trigliceridos 6 meses	Leptina basal	-0.314	0.008
Δ Trigliceridos año	Leptina basal	-0.440	0.001
	IMC basal	0.268	0.044
Δ Cintura 6 meses	Cintura basal	0.602	0.000
Δ Cintura año	Cintura basal	0.481	0.000
	Peptido C	-0.277	0.032
Δ IMC 6 meses	IMC basal	0.625	0.000
Δ IMC 1 año	IMC basal	0.472	0.000
	edad	-0.292	0.013

Comprobamos que para los 6 meses es la menor edad, la variable que influye en la disminucion de la resistencia insulinica. Sin embargo al año, los dos factores que influyen son el HOMA-IR de partida y el Peptido C, que lo hace de forma inversa.

En cuanto a la TA sistolica, tanto a los 6 meses como al año se ven influidos unicamente por la TA sistolica de partida. La variacion de las cifras de trigliceridos a los 6 mese y al año, dependen de las cifras de leptina de forma inversa y de forma lineal del valor de IMC. La variable cintura, se influye por la cifra de partida a los 6 meses y al año, ademas de por esta cifra por los valores inversos de Peptido C. El IMC a los 6 meses y al año se influyen por el valor basal y por la menor edad.

15.- DISCUSION

La mayor parte de la bibliografía actual sobre eficacia de cirugía bariátrica(152), asume como un hecho incontestable, que las intervenciones quirúrgicas con derivación tipo Scopinaro y Roux en Y, son más eficaces en cuanto a pérdida de peso y mejoría metabólica, que la cirugía restrictiva. Sabemos, por las investigaciones de las últimas dos décadas, que hay dos factores, que determinan la pérdida de peso y los cambios metabólicos, atribuibles a la cirugía bariátrica.

El primero de ellos, es la modificación anatómica, que en el caso de la cirugía derivativa, aísla la vía biliar y las secreciones pancreáticas, con el cambio en el transito intestinal, que supone la llegada de alimentos incompletamente digeridos al intestino distal, cambiando también la secreción de otras hormonas con efecto incretina, además de provocar una menor absorción de azúcares, al estar aislado el duodeno y yeyuno proximal del canal de transito alimentario. Este primer factor, tiene una acción, inmediata sobre HOMA-IR, con una reducción mayor que la producida por las técnicas restrictivas tipo gastrectomía tubular, que fundamentan su eficacia, básicamente en la reducción del tamaño del estomago.

El segundo factor, con influencia en los cambios metabólicos, tan importante al menos como el primero, es la pérdida de peso, que en realidad, es la traducción del déficit calórico acumulado, por una reducción en la cantidad de alimentos ingeridos, y que resulta crucial para las modificaciones biológicas que siguen a la cirugía en el medio y largo plazo.

Publicaciones recientes, han puesto de manifiesto, que los cambios inmediatos, es decir entre las siguientes dos semanas y los tres meses posteriores a la intervención, en el metabolismo de la glucosa, con técnicas derivativas, son transitorios, y aunque no aparecen en la cirugía restrictiva, es al cabo de 6 y 12 meses, cuando comprobamos que la mayor repercusión, a largo plazo, la tiene, la pérdida de peso que se produce en ambos tipos de cirugía.

La cirugía restrictiva, básicamente, lo que produce es una disminución en la capacidad intestinal de admitir volumen de alimentos, pero también tiene otros efectos, por ejemplo, altera los impulsos neurovegetativos que parten del intestino al hipotálamo, cambia el balance hormonal intestinal y modifica el marcapasos gástrico.

A este propósito cito un artículo, (153) que lo resume de una forma excelente. Refiere, que las publicaciones han puesto de manifiesto, una gradación en cuanto a la eficacia en la pérdida de peso, que oscila entre una media de 47.5% de pérdida de exceso de peso, para la banda gástrica, hasta el 70.1%, para la derivación biliopancreática con cruce duodenal.

Se dispone también de abundante literatura, que demuestra la existencia de una gradación en la resolución de la diabetes tipo II, en función del tipo de cirugía, con promedios de eficacia, desde el 56.7% de la banda gástrica, hasta el 95.1% del bypass con cruce duodenal. La exclusión del íleon terminal, produce una ruptura del ciclo entero hepático del colesterol y sales biliares, que conduce a una reducción de las cifras de colesterol. Lo mismo ocurre con la hipertensión debida a la obesidad, aunque los efectos se han mostrado transitorios y condicionados por la duración de la hipertensión. Finalmente, el beneficio de la cirugía se mantiene durante largos años, como varios registros a largo plazo de casos, han puesto de manifiesto en diversos países.

15-1 Datos antropométricos

Las consecuencias negativas de la obesidad, comienzan incluso tan precozmente como en la adolescencia, conduciendo a algunos expertos a predecir una disminución en la expectativa de vida, durante la primera mitad del siglo XXI, debido básicamente a la comorbilidad asociada (154).

El aumento de las tasas de mortalidad vascular, de 34% de forma global, se manifiesta fundamentalmente a partir del grado 2 de obesidad, es mayor en los grados más avanzados de obesidad, en relación con el mayor riesgo de desarrollar diabetes, HTA, y dislipemia que lo incrementan de manera exponencial. Lo que resulta cada vez más claro, es que el riesgo vascular tiene una correlación mayor con los niveles de grasa visceral, que a su vez tiene mayor relación con la medida de cintura y cadera que con el IMC. La medida de cintura, guarda la mayor correlación, con la masa adiposa intraperitoneal medida con tomografía computerizada o con absorciometría dual de Rx. Con todo lo descrito, un estudio (155) demuestra la fuerte correlación, entre riesgo de futuros eventos vasculares y los parámetros de IMC y cintura, aunque la cintura, es mejor factor predictivo en el grupo de edad >60 años.

Los niveles de adipoquinas, leptina y adiponectina tienen una relación directa con la masa grasa y la masa magra corporal, los efectos sobre el metabolismo, de las dos adipoquinas, se han comentado en los capítulos

correspondientes de la introducción. El tratamiento convencional de la obesidad, con dieta, fármacos y ejercicio físico, consigue habitualmente reducciones de peso entre 5-10%, que resultan eficaces para modificar los factores de riesgo vascular, como TA, dislipemia, niveles de glucosa, resistencia a la insulina y PCR (156), sin embargo el mantenimiento de esta pérdida de peso a largo plazo, resulta difícil y pasados 2-3 años, se vuelve a recuperar.

En la investigación de los casos que expongo, la **tabla 1**, muestra la proporción de hombres y mujeres (33 y 67% respectivamente), la media y desviación estándar de la edad (42.8 años, y 10.42), con un rango de 50 años, que es similar a otros estudios publicados, (144),(157),(158),(159).

En las **tablas 2, 3, 4 y 5**, se muestran los datos antropométricos. Es evidente la disminución del peso y del IMC, que alcanza el 23.65% a los 6 meses y el 30.28 al año. Como sabemos por otros estudios, se puede esperar que la reducción del peso sea máxima entre 1-2 años, después de la intervención, se recupera algo posteriormente y se estabiliza entre los 6-8 años, manteniéndose incluso 10-15 años después de la cirugía; esta modificación a largo plazo en el peso, influye de manera decisiva en la disminución de los eventos cardiovasculares.

Para dar una idea global, de los cambios en el peso, del grupo en su conjunto, y de las diferencias entre varones y hembras, al inicio de la observación y a los 6 y 12 meses, se exponen las tablas 1, 2, 3 y 4, que muestran estas diferencias, con la correspondiente significación estadística. La primera para el grupo total, comprobándose una diferencia media notable. En la **Tabla 3** se muestran las diferencias según sean hombres y mujeres, y se comprueba que los hombres tienen un peso mayor desde el principio hasta el final del seguimiento. La **Tabla 4**, evidencia la significación estadística de la diferencia en hombres, durante el seguimiento, y la **Tabla 5** para las mujeres.

La **Tabla 7**, muestra el peso inicial y a los 6 y 12 meses según el tipo de intervención. La técnica de Scopinaro (DBP), se emplea en pacientes con mayor IMC que los pacientes a los que se somete a cirugía bariátrica restrictiva. Tal y como se comprueba en este cuadro el peso de los pacientes a los que se aplica la técnica derivativa es de 148 kg. una diferencia de unos 15 kg de media con respecto a los pacientes de la técnica restrictiva, esta diferencia se va acortando a lo largo del periodo de estudio hasta los 101.9 kg. de peso al cabo del año para los primeros y 94.2 para los otros.

Las **Tablas 11 y 12** , muestran la evolución de la medida de cintura y cadera, dicotomizada según el tipo de intervención. La cintura de los pacientes, intervenidos según la técnica de Scopinaro, es mayor que la de los pacientes intervenidos con técnica restrictiva, como ya habíamos comprobado en la **Tabla 7** con el peso, como corresponde a sujetos de mayor peso y mayor cantidad de grasa corporal, sin embargo como se comprueba a lo largo del seguimiento, la diferencia se va acortando, para que al cabo de 6 meses las diferencias, no presenten significación estadística.

Lo mismo ocurre con la medida de cadera, dicotomizada según el tipo de intervención quirúrgica. Partimos de una diferencia notable de 6.5 cms antes de la intervención, para ir aproximándose a lo largo del periodo de estudio hasta los 4 cms de diferencia, y sin significación estadística, al final del año entre los dos tipos de cirugía.

15.2 Factores de riesgo cardiovascular

Hay un estudio (155), ya citado, que muestra como los parámetros antropométricos tienen una influencia decisiva en el riesgo cardiovascular, de estos, el IMC, se puede considerar una medida combinada de masa magra y masa grasa. Sin embargo, la medida de cintura refleja mejor la adiposidad total y probablemente visceral, por lo que en este estudio, la cintura, permite predecir el riesgo de manera más precisa que el IMC. De forma que la reducción de estas medidas, permite presumir que tendrá repercusión a largo plazo.

Otro trabajo, con unos resultados prácticamente superponibles al estudio que presento (160), muestra que la derivación biliar pancreática con cruce duodenal (Scopinaro), produce una pérdida de peso de 30% al año, con reducción de la respuesta inflamatoria global, disminuyendo el colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, de forma paralela hay una reducción en el índice de riesgo de Framingham de 4.2% en mujeres y de 2.6 en hombres.

En los resultados del estudio que presento, las **tablas 33 y 34**, muestran la reducción de los factores de riesgo cardiovascular de manera global. La primera tabla, con los resultados a los 6 meses y la segunda al año. Tal y como se puede apreciar hay una disminución considerable de peso, IMC, cintura, cadera, TA sistólica y diastólica, así como de ácido úrico, triglicéridos, HOMA-IR , PCR, Leptina y enzimas hepáticas.

De forma paralela, a la disminución en el peso corporal, cintura y cadera, los

niveles de colesterol, triglicéridos, TA sistólica y diastólica durante el periodo de estudio, sufren descensos en porcentaje, respectivamente de 43.67, 49.3, 17.62 y 11.25 a los 6 meses y de 50.19, 48.38, 18.72 y 12.24 al año. Como han puesto de manifiesto alguno de los estudios antes citados, la reducción de la mortalidad cardiovascular precisa que transcurran al menos diez años para que sea evidente su influencia, y está más ligada (155) a la reducción de la resistencia a la insulina, que a los parámetros antropométricos como son el IMC, cintura y cadera. En este último estudio, se confirma que la disminución de los FRC clásicos de TA sistólica, colesterol, la edad y la existencia de diabetes, contribuyeron de manera significativa a la reducción del riesgo de mortalidad vascular.

Fundamentado en las conclusiones del artículo citado anteriormente, incluyo entre los factores de riesgo vascular, los niveles de insulina y HOMA-IR. Así las **tablas 13 y 14**, muestran, de manera particular, la reducción de los niveles de insulina y HOMA-IR, a lo largo del periodo de estudio. Hay un descenso muy pronunciado de estos dos parámetros en los primeros 15 días. La reducción de la insulina es de 32%, del HOMA-IR del 37.34%, mucho mayores que los del resto de parámetros. Los gráficos que muestran estos tres valores, contrastan con los de otros valores, que tienen un perfil de descenso gradual, sin la pendiente tan pronunciada inicial, que muestran estos dos.

15.2.1 Tensión Arterial sistólica y diastólica

Dado el comportamiento de las cifras de tensión arterial, que no siguen la trayectoria de otros parámetros, como por ejemplo la glucosa, o los triglicéridos, que exhiben un descenso gradual y mantenido, se describen las **tablas 21 y 22**, que muestran la evolución de la TA sistólica y diastólica. Se pueden apreciar, al menos dos hallazgos de relativa importancia en relación con estas tablas. El primero, es el efecto beneficioso de la pérdida de peso, comprobándose que el mayor descenso se produce en el primer mes, cuando la pérdida de peso, solamente es de 11.3%, reduciéndose la TA sistólica en 15% y la diastólica en 11%. El segundo, es la falta de relación lineal, entre la TA y la pérdida de peso. Pues como se puede comprobar, a pesar de la constante bajada del peso, la reducción se mantiene en torno al 10%. Hay algunas, aunque no muchas publicaciones (161) (162), que muestran unos hallazgos superponibles a los descritos.

15.2.2 Lípidos

No hay demasiada bibliografía, que aborde la relación entre pérdida de

peso y niveles de lípidos, en especial después de la cirugía bariátrica. Uno de los trabajos que centra esta cuestión (163), describe los cambios, en factores de riesgo vascular de 20 pacientes, después de un año sometidos a cirugía de Bypass gástrico. Hay una reducción de colesterol total que pasa de 181.5 mg de media a 163.4, aunque no alcanza la significación estadística, por el escaso número de pacientes, los niveles de triglicéridos de 168.9 a 93.5 mgs y el HOMA-IR de 4.84 a 1.51, así como también se reducen, la TA sistólica y diastólica de manera significativa.

En el mismo sentido, son las modificaciones que presenta un estudio sobre 21 pacientes (164), con una reducción del 20%, para el colesterol y del 40% para los triglicéridos, ambas con significación estadística.

Otro trabajo que explora los cambios en los lípidos después de cirugía bariátrica restrictiva (165), comprueba la reducción de triglicéridos y colesterol, al cabo de tres meses de la intervención, aunque con significación estadística solo para los triglicéridos.

En la cohorte que presento, las **tablas 15, 16 y 17** muestran la evolución de colesterol, triglicéridos y la correlación con otros parámetros. El colesterol desciende un 22.93% al mes de la intervención, y se mantiene prácticamente sin cambios, hasta el final del periodo de observación, se comporta de manera similar a la TA, que se estabiliza al cabo de un mes, cuando la pérdida de peso es del 11.3%, sin que haya modificaciones de importancia posteriormente. No sucede lo mismo con los niveles de triglicéridos, que comienzan a disminuir de manera progresiva a partir del mes, y alcanzan la máxima reducción al año. La correlación entre colesterol y peso es inexistente, la correlación entre insulina/HOMA-IR y triglicéridos son significativas a lo largo de toda la secuencia, como muestra la Tabla 17, por la dependencia que existe entre los dos parámetros.

15.3 Hepatopatía de la obesidad

La hepatopatía de la obesidad, ha pasado de ser una rareza a transformarse en una patología cada vez más frecuente, incluso en jóvenes. La obesidad y la resistencia a la insulina son dos factores de riesgo mayores para el hígado graso no alcohólico (HGNA), varios trabajos recientes, ponen de manifiesto esta relación.

El primero de ellos, (166) muestra que la ganancia de peso de 3.5 kg en un periodo de 7 años, con un HOMA-IR elevado al comienzo del seguimiento,

favorecen la aparición de esta patología, y también, que un tercio de los sujetos que lo presentaban, quedan libres de esta patología con la pérdida de peso de 2-3 kg.

Otro estudio muestra (167), que un descenso de un 6% del peso corporal en 12 semanas, reduce la TA sistólica y diastólica de manera significativa, y el contenido de grasa en hígado correlaciona de forma significativa con HOMA-IR.

En otros tres estudios (168),(169),(170) se evidencia, en el primero de ellos, la relación entre los niveles de Adiponectina y el hígado graso, de manera que cifras bajas predisponen a esta patología, y en el segundo, que las enzimas hepáticas GGT y GPT, son excelentes marcadores-predictores de esteato-hepatopatía, mostrando una disminución de 55% al cabo de un año la GGT y del 46% la GPT después de la intervención bariátrica, con diferencias en la reducción de peso entre los dos procedimientos quirúrgicos empleados, una reducción del 43% en el IMC, con la derivación biliopancreática y derivación duodenal y del 30% con bypass gástrico con Y de Roux. Finalmente, el último trabajo, se trata de un estudio prospectivo, de 76 pacientes de los que el 80% son mujeres, indica una elevada prevalencia de HGNA del 88.1%, solamente el 11.9% mostraban una histología hepática normal, y la mitad de los que presentaban esteato-hepatitis no alcohólica (EHNA) eran diabéticos, y la GGT permitía diferenciar el grupo con EHNA, por presentar cifras más elevadas.

Este mismo grupo de trabajo, realizan un seguimiento de pacientes a un año, después de una intervención quirúrgica tipo Scopinaro, y comprueban que induce una pérdida de peso, con una reducción significativa en los niveles de GGT, como indicador de mejoría en las lesiones hepáticas que se habían detectado en la primera biopsia (171).

Con estas premisas, comprobamos, en el estudio que presento, que las **tablas 28, 29 y 30**, evidencian una disminución de 27% en la GGT, de un 9.9% de GPT y de 10.5% en GOT al cabo de un año de la intervención quirúrgica. Aunque inmediatamente después de la intervención, se comprueba un aumento de las cifras de las tres enzimas hepáticas, que es máximo a los 15 días, y comienza a reducirse posteriormente al cabo del mes, alcanzando de nuevo valores previos a la intervención a los 3 meses. Esto es debido al estado catabólico inmediato posterior, como se comprueba contrastando los valores de Proteína C y Ferritina. Sin que, por otra parte, haya cambios clínicos, ni modificaciones en las cifras de bilirrubina, como se muestra en la **tabla 31**.

15.4 Leptina y Adiponectina

Se acepta, que los niveles de Leptina reflejan la proporción de grasa corporal total, también que en el sexo femenino son más elevados que en el masculino(172). El artículo citado de Mathias Bluhermuestra, además de lo descrito, que sigue una dinámica similar a la insulina plasmática, y los niveles de triglicéridos, y que tiene un comportamiento diferente de la Adiponectina, cuyos niveles muestran más bien el estado funcional del tejido adiposo. La Leptina, se comporta además como un biomarcador precoz de enfermedad en la obesidad (173).

Por otra parte, existe una asociación inversa y proporcional entre los niveles de Adiponectina y el riesgo de Diabetes tipo II, con independencia del grupo étnico y después de ajustar con otros biomarcadores del metabolismo de la glucosa, (174).

Como predictores de pérdida de peso, ambas, Leptina y Adiponectina tienen poca relevancia (175), como pone de manifiesto el estudio de Monika Siegrist, que da unos valores de 27.8 ng/ml en chicos con IMC de 33.7 de media y de 47.6 en chicas con IMC de 33.9 de media, este trabajo subraya que lo determinante, a la hora de intentar perder peso, es el cambio de conducta, en los hábitos alimentarios y los factores psicológicos como la motivación.

Además de un precoz biomarcador de enfermedad, la Leptina, tiene una fuerte correlación con el IMC, (176) como el trabajo de Liolia Zabrocka muestra. En el análisis univariante, la leptina, guarda correlación con la masa grasa, niveles de insulina en plasma y con la resistencia a insulina, en el análisis multivariante, se evidencia que el IMC es el principal determinante de la concentración de leptina después de una gastroplastia vertical en banda.

Los niveles basales de insulina y leptina, se aceptan como señales de adiposidad, por la correlación que muestran con el peso y el IMC, por la posibilidad de manipulación neurofarmacología de esta hormona -Leptina- en la alimentación y el gasto energético, y por los efectos sobre el balance energético en animales y humanos con mutaciones en las vías de señalización endocrina.

Hay otro estudio (177), que muestra también, la inexistencia de diferencias significativas, entre dos procedimientos quirúrgicos, el uno de cirugía

derivativa y el otro de cirugía restrictiva, en la reducción de los niveles de Leptina, que en el caso del procedimiento malabsortivo pasa de unos niveles de 45.7 ± 3.3 ng/ml a ser de 16.2 ± 4.5 al cabo de un año, la Adiponectina de 5.6 ± 0.7 µg/ml a 11.2 ± 1.5 , y para el restrictivo de 44.2 ± 3.3 ng/ml para Leptina a 20.4 ± 2.8 , la Adiponectina de 6.3 ± 0.4 a 9.6 ± 1.0 al cabo del año.

En concordancia con estos trabajos anteriormente referenciados, la **Tabla 45**, muestra la evolución de la Adiponectina, en el grupo que estudio, dicotomizada en función del tipo de intervención, derivativa o restrictiva. Compruebo que los valores son similares, para ambos tipos de cirugía, no habiendo diferencias significativas durante todo el periodo de seguimiento, aunque en los datos obtenidos al cabo de dos semanas, hay una diferencia que casi llega a ser significativa, con ventaja para la técnica restrictiva, posiblemente por la menor agresividad de esta intervención.

Los niveles de Leptina, tal como muestran las **tablas 46 y 47**, presentan diferencias, dependientes del sexo, que son significativas desde los niveles basales preintervención, siendo más elevadas en mujeres que en hombres, pero no hay diferencias significativas, en relación con el tipo de intervención quirúrgica, a la que son sometidos los pacientes, durante todo el periodo de seguimiento.

15.5 Resistencia insulínica y Péptido C

Inicialmente utilizadas, las intervenciones de cirugía bariátrica, como una medida terapéutica para perder peso, con el tiempo, los progresos en el conocimiento de la obesidad y sus comorbilidades, han permitido emplear esta cirugía para tratar la diabetes tipo II, habitualmente asociada. Se emplean diversos métodos, para la medición de la resistencia insulínica, el de mayor exactitud, es el clamp hiperglucémico-hiperinsulinémico, que proporciona una medida de la función de la célula beta y la resistencia insulínica del musculo y tejido graso, sin embargo es un procedimiento complejo y requiere tiempo y personal para su implementación.

Hay multitud de procedimientos que proporcionan un índice de la resistencia insulínica, uno de los más empleados en la clínica, debido a la mayor sencillez de su determinación, es la determinación del HOMA-IR, que se calcula a través de la fórmula descrita en la Tabla 8 Unidades de Medida, con los niveles en ayunas, de insulina y glucosa.

El tejido adiposo es un factor determinante de la resistencia insulínica, por la producción de productos inflamatorios (TNF-alfa, IL-1), producción de leptina y por los ácidos grasos que transformados en triglicéridos aumentan la resistencia a la insulina. El estudio de Rao et al. (178) , desarrolla un meta análisis, en el que se detallan los cambios postcirugía en diferentes tipos de intervenciones bariátrica. En la derivación biliopancreática, la reducción en HOMA-IR en 1-2 semanas es de $51.37\% \pm 12.96$, en un mes 49.71 ± 9.97 y en un año del 79.78 ± 25.96 . Para la gastrectomía tubular en 1-2 semanas la disminución es de 34.55 ± 17.86 , en un mes de 57.28 ± 20.84 , a los 3 meses de 45.63 ± 18.19 y a los 6 meses de 73.66 ± 8.65 . Concluye con que la restricción calórica produce un aumento de la sensibilidad a la insulina, por una reducción de los triglicéridos en hígado.

La remisión de la diabetes, o su mejoría dependen también de otros factores (179), como desarrolla el estudio de Assumpta Caixas, que detalla la precoz saciedad, disminución del apetito, así como la menor apetencia por alimentos grasos y azucarados que sucede después de la intervención. La malabsorción y la restricción del volumen gástrico, son otros factores, que se añaden a los cambios en la flora intestinal y en los ácidos biliares.

Otros estudios (180), como el de Marcos Bruna, exploran aspectos concretos de los cambios en el metabolismo de la glucosa. Este ultimo muestra los cambios en el IMC medio, que pasa de 48.5 a 31.4 en un año, el peso de 134 a 89.5 kg., y diversos valores entre los que destaco, la glucosa basal de 100 mg, al año 79, leptina de 65 a 24.8 y la insulina de 10 a 5.5, mejorando las cifras de TA (11/13), diabetes(7/8), dislipemia (9/9) y SAOS (8/14).

La mayor reducción en el peso corporal con RYGB, puede contribuir a la mayor proporción de remisión de la diabetes(181), pero el control de la glucosa mejora drásticamente en las dos primeras semanas después de la intervención, cuando la pérdida de peso es similar, lo que implica otros factores causales. Es uno de los hallazgos claves de este estudio, que contrasta los resultados, comparando la evolución de obesos diabéticos, sometidos a RYGB, con pacientes intervenidos de banda gastrica ajustable, una vez se alcanza la pérdida de peso predefinida entre 7-10%, y a su vez estos dos procedimientos con obesos diabéticos de peso similar, que se someten a dieta baja en calorías. En ambos casos, mejoran significativamente la sensibilidad a la insulina, pero en el caso de la intervención RYGB, muestran una mejoría notable, de los parámetros medidos, respecto a los segundos, que pierden peso por la dieta muy baja en calorías, lo que se atribuye, a la exclusión funcional del duodeno.

Se evidencia que la inflamación residual postgastrectomía, enmáscara los efectos beneficiosos a corto plazo, en las primeras semanas, con un aumento transitorio del HOMA, en los pacientes sometidos a RYGB. Finalmente, la mejoría en el HOMA, es similar en los pacientes intervenidos, y en los que siguieron la dieta, aunque el tiempo que transcurre para conseguirlo es diferente en ambos casos, para la intervención es de unas tres semanas y con la dieta se consigue en algo más de 2 meses.

En el estudio que he llevado cabo, los resultados que muestra la evolución de la **tabla 18**, indican que se parte, basalmente de una glucemia media de 116 mg./dl, y de forma gradual se va reduciendo hasta alcanzar el valor medio de 88.8 mg/dl en un año.

La **tabla 41**, muestra la evolución del HOMA-IR, según el tipo de cirugía, y comprobamos que no hay diferencias significativas entre ambos tipos de intervención. La **tabla 42**, con menos casos, por ser el que forman los pacientes con datos en todo el seguimiento, tampoco muestra diferencias, y en ambos hay una reducción gradual.

Aunque hay algunos trabajos publicados, que aportan una resolución del 100% de la diabetes, la mayoría, no consiguen unos resultados tan espectaculares, básicamente porque hay factores condicionantes de la resolución de la diabetes, como es el tiempo de evolución de esta, y la reserva de células beta del páncreas(182). En el estudio de Wei-Jei Lee, la resolución de la diabetes, solo se consiguió en el 50% al año de la gastrectomía tubular, los pacientes presentaban un IMC <35; poniendo de manifiesto, que el nivel de péptido C es el mejor predictor de éxito, porque refleja la reserva pancreática, y así, cuando el nivel de péptido C está por debajo de 3 ng/ml. los procedimientos restrictivos tienen éxito nulo.

En la investigación que he llevado a cabo, los resultados que muestran la **tabla 23** y la **tabla 44**, presentan, la primera un descenso gradual, del Péptido C, a lo largo del periodo de estudio, y el segundo de ellos, que no hay diferencias significativas entre los valores de Péptido C, con independencia del procedimiento quirúrgico. Por otra parte, los valores medios iniciales están entre 4 y 5, lo que significa una reserva pancreática suficiente, y esto hace probable, que la resolución de la diabetes sea favorable.

De hecho, las **tablas 39** y **40**, muestran que la evolución de los pacientes con tratamiento para la diabetes, pasa en los primeros 6 meses, de estar en tratamiento 50/162 a ser de 8/97, y al cabo del año esta cifra es de 7/79

pacientes, consignificació nestadística de $p < 0.001$.

En relación con las diferencias, en la evolución de la resistencia insulínica, según el tipo de cirugía, viene siendo tradicional aceptar que la cirugía derivativa es más eficaz que la restrictiva. Algunos trabajos recientes lo ponen en cuestión (183), el estudio de David Benaiges, muestra los resultados de los dos procedimientos quirúrgicos, con un descenso considerable de HOMA-IR en los tres primeros meses, y unos resultados similares, sin diferencias significativas al cabo de dos años de seguimiento.

El mismo grupo de investigadores, habían publicado un estudio, dos años antes (184), en el que muestran la falta de diferencias entre ambos tipos de cirugía, en cuanto a la reducción de riesgo cardiovascular al cabo de un año de seguimiento. Básicamente, lo que significan los dos estudios, es que la reducción en el peso, a largo plazo, es el factor determinante de la mejoría de riesgo vascular y del descenso en HOMA-IR.

Por otra parte la controversia, sobre el origen de la mejoría casi inmediata en las cifras de glucemia, que sucede después de la derivación pancreática, quizá la resuelve, al menos parcialmente un trabajo (185), que muestra los resultados de un test de tolerancia a la glucosa, en pacientes con y sin diabetes, sometidos a la técnica de Scopinaro. Los resultados evidencian, que cuando se administra la carga de glucosa a través de la vía digestiva alterada por la derivación, con exclusión del duodeno, al cabo de solo 7 días postintervención, los niveles de glucosa se normalizan, cuando los efectos sobre el peso corporal, no se han dejado sentir aun, pero en pacientes diabéticos, las cifras de glucosa siguen siendo anormalmente elevadas, si la carga oral de glucosa se administra a través del extremo biliopancreático excluido. Lo que viene a corroborar, que el papel del duodeno y del yeyuno proximal, en la absorción del 80% de la glucosa, es determinante en esta cuestión.

15.6 PCR y Ferritina

La proteína C reactiva, es un indicador de inflamación sistémica inespecífico, que tiene una alta correlación con medidas de adiposidad como IMC y circunferencia de cintura; se ha comprobado en múltiples estudios que la pérdida de peso reduce los niveles de PCR (186). La liposucción no induce este descenso, por lo que se postula la necesidad de un balance energético negativo para que se reduzcan los marcadores inflamatorios. El artículo de revisión citado, confirma el descenso de PCR. Esta disminución es lineal y proporcional a la pérdida de peso, con

independencia del tipo de tratamiento, sea médico o quirúrgico, que hubiese ocasionado esta pérdida. Se comprueba que con una bajada media de 33.1 kgs. hay un descenso medio de 4.5 mg/L.

Como muestra la **tabla 26**, el descenso de la PCR, en los casos estudiados, es gradual. Hay un ligero ascenso en los primeros 15 días, que corresponde al periodo inmediato postoperatorio, relacionado con el catabolismo e inflamación, después hay una reducción considerable hasta el año, con significación estadística, en todo el periodo estudiado. Otros trabajos muestran unos resultados similares, aunque con diferencias(187), el estudio de Miller y col. citado, muestra la evolución de PCR en 15 pacientes, con una reducción media de peso de 41.6 Kg al cabo de 6 meses, hasta entonces no disminuye la PCR.

La **Tabla 27**, muestra la evolución de la Ferritina, de la que se conocen dos funciones claramente definidas, la primera como proteína de almacenamiento de hierro y la segunda como marcador de inflamación. Sin embargo, no se comporta de la misma forma que la PCR. Hay un ascenso inicial en los primeros 15 días postintervención, se mantiene elevada, hasta los tres meses y disminuye de manera significativa, solamente al cabo del año. El estudio de Pontiroli y col.(188), hace referencia a la disminución de la ferritina después de cirugía, lo que sucede en mayor grado, con cirugía restrictiva que con cirugía malabsortiva.

15.7 Acido úrico

Un estudio realizado sobre 3518 sujetos, hombres y mujeres, con edades comprendidas entre los 21 y los 85 años(189), desvela que los cuartiles superiores de niveles de ácido úrico, muestran incrementos graduales en TA sistólica, LDL, triglicéridos, IMC, circunferencia de cintura y niveles de glucosa. La hiperuricemia se asocia con esteatosis hepática en ausencia de síndrome metabólico, además de una elevación de PCR y triglicéridos.

La cirugía bariátrica, con la reducción de peso que comporta, produce una disminución de los niveles de ácido úrico, lo que han mostrado varios estudios de seguimiento al año y varios años después de la intervención. El mecanismo propuesto (190), es la reducción de los niveles de insulina y de la consiguiente disminución de la resistencia insulínica.

Otro estudio que aclara este extremo, es el que muestra (191), que la hiperuricemia en hombres, corresponde a una mayor prevalencia de diabetes y consiguientemente niveles más altos de glucemia. En mujeres ocurre con mayor frecuencia la HTA, el síndrome metabólico y la

hipertrigliceridemia. El mecanismo propuesto es el mencionado anteriormente, por la capacidad de la insulina de disminuir el aclaramiento renal de ácido úrico.

Aunque no hay excesivas publicaciones, que exploren el comportamiento del ácido úrico, después de la cirugía bariátrica, algunas hacen referencia, a esta cuestión. La primera (192), describe el seguimiento durante un año de 20 pacientes, con obesidad mórbida y diabetes tipo 2, con una pérdida media de 25 kg, comprueba una disminución de las cifras de ácido úrico de 6.39 a 5.04, además de una reducción en Interleucina-8, Interleucina-6, e interleucina 1-beta.

Un segundo trabajo (193), muestra, una reducción en las cifras de ácido úrico, que en hiperuricémicos pasa de 9.1 mg a 5.6 mg. en el transcurso de 13 meses, sin diferencias achacables al tipo de intervención, sea esta malabsortiva o restrictiva. Comprueba también, que en el primer mes hay un ligero aumento de ácido úrico achacable al estado catabólico producido por la cirugía. Otro estudio (194) presenta los resultados, con una reducción media de peso de 34.3 kg en 12 meses el ácido úrico pasa de 6.22 mg a 4.87 mg, con una pérdida de peso media de 34.3 Kg.

Pues bien, en la cohorte de pacientes que presento, la **tabla 19** muestra la evolución de los niveles de ácido úrico postintervención, estos comienzan a disminuir a partir del mes de la intervención, y en ella se evidencia un ligero aumento en los primeros 15 días, siendo significativa la reducción y alcanzando la media de 4.59 a los 6 meses y 4.26 al año.

Pero además, como muestra la **tabla 20**, dividiendo a los pacientes en dos grupos, por encima y por debajo de la media, en cada una de los tres periodos de estudio, comprobamos que los que tenían un nivel de ácido úrico por encima de la media antes de la intervención, presentaban niveles de triglicéridos y de HOMA-IR significativamente diferentes de los que estaban por debajo de la media. Al cabo de 6 meses, las diferencias solo son significativas con respecto al HOMA-IR, y al cabo del año, cuando los valores de parámetros metabólicos se han prácticamente normalizado, considerando como normal, un HOMA-IR <2.5, entonces solamente es significativa la diferencia de leptina. Concluimos, por tanto que cifras relativamente altas de ácido úrico, se asocian con dislipemia y mayor resistencia a la insulina.

15.8 Factores predictores de pérdida de peso

Algunos de los interrogantes, que surgen acerca de la eficacia de los tratamientos en la obesidad, tienen que ver con los factores que están presentes en el paciente, antes de iniciar el programa de tratamiento. De entre los más importantes, están las condiciones de partida, como edad, peso inicial, sexo, o comorbilidad, y las preguntas que surgen sobre la influencia de estos factores en los resultados.

Estudios realizados en pacientes, tratados con cambios en el estilo de vida (195), es decir tratamientos que consisten en dieta, ejercicio físico y apoyo psicológico, permiten una aproximación al problema, aportando algunas respuestas. El estudio citado, realizado sobre 932 pacientes, con una pérdida media de peso de 10.84 kg, durante 8 semanas, se concluye que cuanto mayor es la pérdida de peso, en las primeras semanas de tratamiento, mejor es el resultado a largo plazo, señalando que los factores de tipo psicológico y biológico, tienen escasa capacidad predictiva, sobre el resultado final. Este estudio pone de manifiesto, que el peso inicial, el género del individuo y la pérdida de peso en la primera semana, tiene una alta capacidad predictiva, $R^2=0.509$, con significación estadística, para el grupo en conjunto, cuando el análisis se realiza en varones, esta capacidad predictiva sube al 68%.

De entre los factores que tiene repercusión en el resultado, algunos de ellos, tienen que ver con el cambio en la capacidad del sujeto de controlar de manera consciente, la sensación de hambre y la desinhibición que circunstancias emocionales, y el estrés ejercen sobre la toma de alimentos, un trabajo lo pone de manifiesto (196), con un seguimiento de 18 meses, a 138 pacientes, tratados durante 10 semanas, con edad media de 37.1 años, y con un peso medio de partida de 127 kg, e IMC 44.8.

Otro estudio realizado en obesos, empleando métodos dietéticos (197), parte del supuesto teórico, de que un déficit calórico de 500-1000 calorías/día, conduce a una pérdida de peso de 0.5-1 kg a la semana, y comprueban que durante la pérdida de peso, hay una reducción del índice metabólico, con el consiguiente menor gasto energético basal, por adaptación metabólica, sin embargo, es la adherencia al tratamiento el factor más importante, para conseguir los resultados finales. La edad en la que es mayor la pérdida de peso, se sitúa en los 55 años, hay correlación entre el peso perdido y la asistencia a las consultas, es mayor la pérdida cuanto mayor es el peso de partida, y se pierde proporcionalmente menos peso, en los tratamientos a largo plazo, por el cansancio que provoca el mantenimiento de las restricciones.

Estos trabajos, muestran los resultados del seguimiento a pacientes no sometidos a cirugía bariátrica. Pero, en los pacientes que se han sometido a cirugía. Son estos mismos factores, los que pueden predecir cómo se va a comportar la pérdida de peso, después de la intervención quirúrgica?

Algunos trabajos recientes, abordan estas cuestiones. En este primero (198), que estudia la evolución de 1216 pacientes, de los cuales el 86% son mujeres, durante el seguimiento hasta los 3 años, comprueba que el 90% de los sujetos con una velocidad de pérdida de peso $>2\%$ a la semana, durante las primeras 14 semanas, se mantienen en los cuartiles 2º a 4º un año después, con una capacidad predictiva de 51%, pero ni la edad ni la diabetes preexistente, se comportan como predictores.

El peso de partida tiene importancia porque condiciona los resultados en varios sentidos. Por una parte, se requiere de mayor pérdida para conseguir que el IMC se aproxime al normal, reduciendo así el riesgo de comorbilidad, que tiene un recorrido paralelo al IMC. Un artículo que trata esta cuestión (199), compara los resultados de 11 pacientes adolescentes, con obesidad mórbida e IMC medio 44, con 7 pacientes de la misma edad e IMC promedio de 61. En el transcurso de 18 meses, el primer grupo había perdido de media, 28 Kg y el segundo 30 Kg, esto había permitido una reducción de la resistencia a la insulina del 78% en los primeros, y solamente del 29% en los segundos, concluyendo que el exceso de masa corporal residual impide la normalización metabólica del segundo grupo.

Por otra parte la edad, es un factor determinante de los resultados, como otras publicaciones ponen de manifiesto (200), este estudio, que muestra el seguimiento de 489 pacientes, el 76.9% mujeres, con edad media de 42.3 años, el IMC medio, de partida es 46.6, al final del seguimiento diez años después, el IMC medio se encontraba en 32.7; el análisis multivariado mostraba que la tendencia de descenso de IMC, no se influía por el género, la existencia de diabetes tipo II, hipertensión o el tipo de abordaje quirúrgico, pero estaba influenciado por el IMC de partida y la edad, de manera que pacientes de <35 años, aunque de base presentaban mayores índices de obesidad, conseguían un menor IMC al cabo de este tiempo, los pacientes de >52 años, conseguían la menor proporción de pérdida de peso y lo recuperaban más fácilmente. Esto, viene condicionado, por una parte, porque a partir de los 40 años de edad, se tiene un gasto energético menor debido al sedentarismo, y en segundo lugar, por que la menor motivación para conseguir un aspecto físico atractivo, modifica el resultado.

En la cohorte que presento, es evidente que el IMC de 50 y la edad de 38 años son factores que influyen de manera definitiva en los resultados. Tal

como se puede comprobar en las **tablas 48 y 49**. En el análisis a 6 meses, en el que se considera éxito, el haber alcanzado una pérdida de peso de al menos el 25%, el mejor resultado se consigue en los pacientes que tienen <38 años, lo consigue un 76.9% de los pacientes, el peor resultado se da en los pacientes con IMC>50 y >38 años, y se consiguen porcentajes intermedios entre las diferentes combinaciones de edad e IMC. Lo que evidencia que la edad de <38 años es determinante, en los resultados, y el IMC, teniendo también influencia, se muestra de menor relevancia.

El análisis al año, arroja resultados parecidos, pero no idénticos. En este caso se definió el éxito, cuando se había conseguido la pérdida de >30% sobre el peso inicial, de manera que de nuevo la edad <38 años y el IMC>50 son los que mejor se comportan, con un porcentaje del 94.4%, cuando se daban estas dos circunstancias, el segundo mejor resultado se obtuvo con los pacientes que tenían >38 años y >50 IMC, con resultados intermedios en las diferentes combinaciones de estas variables. De manera que se puede concluir, al cabo del año, el IMC de partida tiene más importancia incluso que la edad, para alcanzar los resultados.

15.8.1 Predictores de pérdida de peso modelizados

A pesar de los enormes avances en la descripción fisiológica y la precisión, que el empleo de modelos en nutrición, ha conseguido. Su uso, viene condicionado (201), no tanto, por el atractivo lógico matemático de su presentación, si no por su capacidad para ser utilizados, de una forma sencilla en la práctica clínica.

Con esta idea como meta, he intentado, que al menos una parte de la investigación sobre este grupo de pacientes con obesidad, pueda ser útil, en el manejo cotidiano de estos pacientes.

Como se describe anteriormente en el apartado 14.8 (Factores predictores de pérdida de peso), el factor edad es decisivo en los resultados de pérdida de peso, como otros trabajos atestiguan (202), además de los referenciados. Este último, comprueba, que los pacientes con menos de 45 años alcanzan una pérdida media de 91% de exceso de peso, medido según IMC ideal, así con los pacientes con más de 45 años, solo consiguen una media de 73.1%, lo que resulta significativo con $p<0.001$.

La pérdida de peso, lleva aparejada la reversión de la comorbilidad asociada a la obesidad, tal como el artículo siguiente detalla (203). Fue realizado en 107 pacientes, 85 mujeres, 22 hombres, con edad media 37+/- 10 años, seguidos durante dos años. Comprueban que la pérdida de peso, se

relaciona positivamente con el peso inicial $r=0.71$, $p<0.0001$ y masa grasa inicial $r=0.64$, $p<0.0001$, y se relaciona negativamente con la sensibilidad a la insulina de partida $r=-0.45$, $p=0.0001$; la edad, y la existencia de diabetes, eran también predictores negativos de pérdida de peso.

En cuanto a los diversos métodos para el análisis predictivo, un artículo (204), que presenta un análisis de una cohorte de 1551 pacientes, 85.9% mujeres, 14.1% varones, de 40.5 años de edad media, con IMC medio de 48, plantea las mismas dificultades que la cohorte que presento. Es decir, la variable adherencia al seguimiento de los pacientes, que se traduce en una menor proporción en las fechas posteriores de revisión. En este caso, puesto que la pérdida de peso, se ajustaba mejor a un modelo exponencial, coincidiendo esto con la literatura sobre el tema tratado, emplearon una formula cuadrática como mejor forma de aproximación. Con ella el valor de $r^2=0.9017$, añadiendo el género, apenas se modifica, pasa a tener un valor $r^2=0.9068$.

En la cohorte que presento, tal y como se puede comprobar en los **graficos 2A, 2B, 2C y 2D** el dato que mejor predice el peso perdido a los 6 meses y al año, es el peso que se pierde en los primeros 15 días después de la intervención quirúrgica. Con este parámetro, la capacidad de predicción a los 6 meses es de 80% y al año del 44%. Si tomamos el IMC como variable, la capacidad predictiva, de la diferencia entre el inicial y el IMC a los 15 días, con respecto a la diferencia entre el IMC basal y el postintervención a los 6 meses es de 79.1% y del 36.3% al año.

Al añadir la edad, en fecha de cirugía, la capacidad de predicción del peso al año es del 50.2%, añadiendo algo más de un 6% a la predicción.

La traducción de estas cifras, a datos concretos, significa que la pérdida de peso de 1 kg en los primeros 15 días, implica una pérdida de peso de 1.247 kg al final del año, y a los seis meses de 0.885 kg. Para el caso del IMC, la pérdida de una unidad de IMC a los 15 días, implica una pérdida de 1.122 al año, y de 0.885 unidades de IMC a los seis meses.

15.8.2 Predictores potenciales de normalización metabólica

El riesgo cardiometabólico, se caracteriza por la presencia de obesidad abdominal, dislipemia aterogénica, hipertensión, resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa, estado protrombótico y pro inflamatorio (205). Esta muy ligado a riesgo cardiovascular, como se ha detallado en la parte introductoria, en el capítulo dedicado al síndrome metabólico.

En el estudio que presento, la proporción de mujeres, es algo mayor del

doble de la de los hombres. La mayoría de estudios publicados sobre cirugía bariátrica, acerca de la evolución en el peso, cambios metabólicos y repercusión en enfermedades asociadas a la obesidad, muestran una proporción de mujeres que suele ser 2/3 de los varones. Hay estudios, que han explorado los cambios en los indicadores antropométricos y los parámetros biológicos que se producen, después de la cirugía bariátrica, en función del género. Por otra parte, tal como se puede comprobar en el estudio DORICA de 2007 referido en EPIDEMIOLOGIA DE LA OBESIDAD EN ESPAÑA-CIFRAS RECIENTES, la prevalencia de obesidad, presenta unas cifras similares entre hombres y mujeres, con algunas diferencias según el estrato de edad, pero nunca con una proporción tan desmesurada, como se comprueba en la mayoría de las series quirúrgicas, que muestran un porcentaje de mujeres entre 60 y 80%.

Un trabajo que aborda esta cuestión (206), realizado sobre 158 pacientes, 50% hombres y 50% mujeres. Comprueba que hay una reducción de IMC, sin diferencias significativas, según el género, así mismo en las cifras de TA sistólica y diastólica, en la desaparición de la diabetes tipo II, y en la retirada de la CPAP por síndrome de apnea obstructiva nocturna. Concluye subrayando la menor utilización de los servicios de salud por parte de los varones, y lo atribuye a razones diversas, sociales, económicas y culturales, a pesar de que los hombres que se someten a cirugía bariátrica presentan comorbilidad más severa que las mujeres.

Por lo que respecta al tipo de cirugía, de bypass o restrictiva, y su eficacia para normalizar los indicadores metabólicos, hay dos trabajos del mismo grupo de investigadores (207), (208), que comparan la evolución de los parámetros biológicos a los 6 meses y al año. El primero de ellos, es un estudio realizado sobre 22 pacientes, comprueba que a los 6 meses, no hay diferencias entre los dos procedimientos, pero al cabo del año la mejoría es notable con la técnica de bypass comparada con la técnica de gastrectomía tubular, en relación con la pérdida de peso, IMC, proteína C reactiva, y resolución de síndrome metabólico. En el segundo de ellos, que por otra parte, parece la continuación del primero, pero con algunos pacientes más, en esta ocasión sobre 60, la mitad de ellos en cada tipo de cirugía, aunque hay diferencia a favor de la técnica de bypass, que reduce el perfil lipídico de manera más eficaz, y también los indicadores de inflamación sistémica, sin embargo la remisión del síndrome metabólico es similar en los dos tipos de cirugía, al final del estudio.

En el estudio que presento, se analizan los datos de los pacientes a los 6 y 12 meses, en las **tablas 50 y 51**. Comprobamos que el IMC con punto de corte en 50, en cuanto a poder alcanzar los parámetros de normalidad

metabólica, consigue porcentajes a los 6 meses del 60% para los que parten de $IMC < 50$ y del 45% para los de > 50 , aunque no son estadísticamente significativos, la proporción al año es incluso más parecida de, 64.3% y de 62.5%, y tampoco tiene significación estadística. En otras palabras, partir de un IMC muy elevado, no supone desventaja para conseguir la normalización metabólica.

En cuanto a la edad, con el punto de corte en 38 años, comprobamos en las **tablas 52 y 53**, que a los 6 meses, casi resulta significativo con una proporción de 66.7% para los más jóvenes y del 42.9% para los mayores, con tendencia a la significación estadística, que al llegar al año, los porcentajes son de 83.3% y de 53.1%, con clara significación estadística, $p=0.024$.

Por lo que al género se refiere, como vemos en las **tablas 54 y 55**, comprobamos que en los primeros 6 meses, los hombres alcanzan la normalización metabólica, en el 52.2% y las mujeres en 48.9%, sin significación estadística, aunque al llegar al año la proporción de hombres es de 78.3% y la de mujeres solo alcanza el 55.3% con $p=0.062$, rozando la significación estadística.

15.9 Síndrome metabólico. Factores predictores de mejoría en parámetros metabólicos.

Cuestionado en su capacidad predictiva de eventos y mortalidad cardiovascular, multitud de estudios demuestran su validez como factor de riesgo independiente. Por esta razón lo he incluido en el análisis al año, partiendo de la definición del ATP-III y la International Diabetes Federation.

Dos excelentes estudios, centran el análisis de los factores que influyen en la resolución del síndrome metabólico. El primero de ellos llevado a cabo por Batsis y colegas, en la Clínica Mayo (209). Se trata de un estudio retrospectivo, con seguimiento de 3.4 años, realizado sobre un grupo de 180 obesos sometidos a cirugía bariátrica, con un grupo comparativo seguido en un programa de reducción de peso. La prevalencia de S.Met. era de 87% en el grupo de cirugía y de 85% en el grupo de tratamiento médico. Al final del periodo de seguimiento esta cifra se redujo al 29% en el grupo bariátrico ya al 75% en el grupo médico. El análisis, por medio de regresión logística múltiple, muestra que el principal predictor de la resolución del S. Met. es la pérdida de peso en exceso, y la comparativa entre los pacientes que consiguen la resolución del S. Met. y los que no, mostraba que la mayor

edad, mayor IMC, niveles de triglicéridos mas elevados y mayor cifra de glucemia.

El segundo de los trabajos, realizado por Clare Nugent y colegas, (210) muestra los resultados del seguimiento aproximado de un año, de 286 pacientes, de los cuales 160 son sometidos a cirugía restrictiva y el resto a cirugía malabsortiva o mixta. El procedimiento malabsortivo consigue mayor pérdida de peso, con una reducción de peso de 39.4 ± 22.9 , el restrictivo consigue 33.7 ± 20.1 . La prevalencia de S. Met. se redujo del 39.2% a 10% al final el periodo de seguimiento, los factores con influencia en el resultado fueron la cifra de glucosa, cuanto menor mas probable, y la inexistencia de diabetes.

En la cohorte que he analizado, se puede comprobar en las **tablas 56, 57, 58 y 59**, el descenso en la proporción de paciente hipertensos, diabéticos y con hipertrigliceridemia, así como en la suma de factores del S. Met. todos ellos con significación estadística, respecto a la situación basal, concluido el año.

La leptina, producida y liberada por el tejido adiposo, en proporción directa a la cantidad de grasa corporal, juega un papel importante en la regulación del gasto energético y la nutrición. Podríamos suponer que los valores basales, o los cambios que se producen en estos valores, después de modificaciones en el peso, como consecuencia de restricción calórica, pueden servir como marcador pronóstico. La revisión de la bibliografía sobre esta cuestión aporta estudios con resultados dispares.

Uno de ellos(211), realizado sobre 14 mujeres postmenopáusicas, con edad media de 58.4 años, sometidas a dieta hipocalórica, que reducen su peso en 12 kg. de media, reevaluadas 4 años después, se comprueba que habían recuperado el peso perdido, aunque con notable variabilidad individual. El análisis de los niveles de leptina, entre las que menos peso habían recuperado, y las que habían recuperado más, no permitió concluir, que los niveles relativamente bajos de leptina conducen a una recuperación de peso mayor.

Otro estudio con conclusión similar(212), realizado sobre 45 sujetos, 10 hombres y 35 mujeres, con edad media de 42 años, sometidos a un programa de reducción de peso, y seguidos durante 57 semanas. Comprueba que los niveles de leptina, son más elevados en hombres que en mujeres, durante todo el seguimiento. Además hay correlación con los cambios en el peso corporal $r=0.63$ $p<0.001$, también con la reducción de la

grasa corporal $r=0.73$ $p<0.001$, pero no se detectan diferencias en los niveles de leptina, entre los que pierden <9.6 kg y los que están por encima de esta cifra.

Otro estudio (213), revela que las cifras de leptina son mas elevadas en mujeres obesas que en hombres obesos, antes y después de la perdida de peso, la topografía del tejido adiposo influye en las concentraciones de leptina en suero, pero no predice la respuesta a la reducción de peso. Quizá, esta ultima conclusión, tiene relación con que los depósitos de grasa subcutánea, son la mayor fuente de leptina en mujeres (214), en parte por ser el tejido subcutáneo el 80% de toda la grasa corporal y además por la mayor capacidad de secreción de leptina.

Como discordancia a estas conclusiones, un artículo (215), que muestra el seguimiento durante dos meses, de un grupo de 203 niños y adolescentes, sometidos a un programa consistente en dieta, ejercicio físico y reeducación dietética. Los resultados al final del seguimiento, muestran con análisis de regresión multivariante, la capacidad predictiva, del cambio porcentual de leptina, respecto al porcentaje de la grasa perdida y de IMC, esta capacidad de predicción se mantenía a los seis meses del entrenamiento, pero se perdía a los 12 meses después.

En la cohorte que he analizado, las **tablas 46 y 47**, muestran los niveles de leptina, que no se diferencian de forma significativa según el tipo de cirugía, pero si son claramente diferentes entre hombres y mujeres, durante todo el periodo de observación. Añadimos a esto, el comprobar la relación manifiestamente clara, entre la normalización metabólica y la edad, que en la **tabla 52** muestra una tendencia casi significativa, y al llegar al año, **tabla 53** la significación alcanza $p=0.024$.

Las tablas **56, 57, 58 y 59** muestran la diferencia, tomando como referencia, la TA sistólica, Diabetes, triglicéridos y la suma de factores del S. Met.

Finalmente el análisis de regresión multivariante, de la **tabla 60**, pone de manifiesto, que la edad influye de manera negativa en la mejoría de la resistencia a la insulina, como también lo hace la reserva de célula Beta pancreática, confirmado por el coeficiente negativo del péptido C. En la mejoría de los niveles de triglicéridos, influye de forma negativa, a los 6 y 12 meses la leptina basal y el IMC de partida. En la reducción de la cintura,

la mayor influencia es la cintura de partida y de manera un tanto sorprendente la reserva de célula beta pancreática.

15.10 Fortalezas y limitaciones del presente estudio

Entre los aspectos a destacar en positivo, del estudio que he llevado a cabo están en primer lugar el tratarse de un estudio prospectivo longitudinal de un año de duración, en el que se sigue la evolución de una misma cohorte y se describen las modificaciones en los datos antropométricos y el correlato de los datos biológicos, lo que permite atribuir causalidad a los cambios. En segundo lugar, el estudio abarca no solo los factores de riesgo cardiovascular convencionales como niveles de lípidos, HTA y diabetes, sino que se describen otros factores que comienzan a ser considerados como factores de riesgo, como son la leptina y la adiponectina, resultando como se puede comprobar que el tipo de intervención no es el factor determinante de los cambios.

En tercer lugar, es la primera vez que se describe como un factor predictor la evolución de la pérdida de peso en función del peso perdido en la primera revisión.

De las limitaciones, hay que destacar, en primer lugar, que a pesar de ser un estudio prospectivo, el número de pacientes disponibles para estudio al final del periodo, se reduce aproximadamente a la mitad, aunque esto no supone sesgo por no haber diferencias de significación en el grupo inicial y final. En segundo lugar, el periodo de tiempo de un año es suficientemente extenso para apreciar las diferencias detectadas, pero hubiese sido mejor un intervalo de tiempo de tres a cinco años.

16 CONCLUSIONES

1.-Después de la cirugía bariátrica, hay una disminución de todos los parámetros antropométricos que son expresión del volumen corporal, esto incluye el peso corporal, IMC, cintura y cadera. La reducción en los parámetros de peso corporal e IMC, es más acusada en las primeras dos semanas, comparados con los de cintura y cadera, que sufren un descenso más gradual, posteriormente la reducción sigue un curso paralelo para los cuatro.

2.- A los seis meses y al año hay una reducción global de todos los marcadores de riesgo cardiovascular. Comprobamos una reducción considerable de la TA sistólica y diastólica, esta reducción alcanza el máximo al mes, pero no sigue el descenso, y se mantiene en cifras similares hasta el final del periodo de observación. Los lípidos, colesterol y triglicéridos, descienden desde el principio, pero en tanto el colesterol alcanza la máxima reducción al mes, manteniendo cambios inapreciables hasta el año, los triglicéridos se reducen de forma constante y progresiva hasta el final del periodo de observación.

3.-La Leptina, disminuye de forma abrupta, en las primeras dos semanas, para continuar un descenso gradual hasta el año. La Adiponectina, sufre un ligero descenso inicial, coincidiendo con el periodo postoperatorio catabólico, para aumentar de manera progresiva hasta el año. La resistencia a la insulina medida por HOMA-IR, desciende de forma notable, sin que haya podido detectar diferencias entre los procedimientos quirúrgicos restrictivo y derivativo. No he detectado diferencias, entre los procedimientos quirúrgicos restrictivo/derivativo en cuanto a la evolución de Péptido C.

4.- Los marcadores de inflamación sistémica, Proteína C y Ferritina, se reducen de forma notable, durante todo el periodo de observación. Los niveles de ácido úrico se reducen de forma considerable, hasta valores normales, paralelamente con otros indicadores estrechamente relacionados, como HOMA-IR y triglicéridos. Con la reducción hacia la normalidad de las cifras, dejan de lado su dependencia.

5.- La mejoría en las cifras de TA, lípidos y glucemia permite la retirada de la medicación, en una buena proporción de pacientes, para el tratamiento de estos padecimientos.

6.- El peso de partida y la edad, son factores determinantes del resultado de la cirugía, consiguiendo mayor pérdida de peso, cuanto mayor es el de partida y más joven es el paciente. Los parámetros que mejor se comportan con respecto a la predicción de la pérdida de peso o de IMC, son la pérdida de peso o IMC que se produce en las primeras dos semanas.

7.- Por lo que a normalización metabólica se refiere, un IMC elevado >50 , no supone desventaja, respecto a un IMC menor. Aunque la edad es determinante para la regularización de los parámetros medidos. El género masculino obtiene mejores resultados, a pesar de que la mayor proporción de intervenidos son mujeres. La mejoría del S. Met. de forma global y de sus componentes, depende de la edad, reserva pancreática, y leptina de partida.

ANGPTL2	Adipocitos y otras células
CDC	Center for Disease Control
(CK)-18	Citoqueratina
CXCL5	Fracciones de células del estroma vascular
CCL2	Fracciones celulares del estroma vascular de adipocitos
CPAP	Presion positiva continua de la vias aereas
DBP	Derivacion biliopancreatica
EEUU,USA	se emplean indistintamente para referirse a Estados Unidos de America.
EHNA	Esteatohepatitis no alcohólica
EMEA	Agencia Europea del medicamento
ENS	Encuesta nacional de salud
FDA	Food and Drug Administration (Agencia reguladora de alimentacion y drogas estadounidense)
FTO	(fat mass obesity associated) gen asociado a obesidad
GOT	Transaminasa glutámico oxalacética
GPT	Transaminasa glutámico-pirúvica
GGT	Ganmaglutamil Transpeptidasa
GT	Gastrectomia tubular
HGNA	Higado graso no alcohólico
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HOMA-IR	Homeostasis model assesment of Insulin Resistence
IASO	International Obesity Task Force
IMC	Indice de mása corporal. En ingles Body Mass Index BMI
IOTF	International Obesity Task Force
IRSS	Inhibidores de la recaptacion de Serotonina
NAMPT	Adipocitos, macrofagos y otras células
MCP-1	proteína-1 quimiotáctica de los monocitos
NHANES	National Health Examination Survey
OMS	Organización mundial de la salud
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminogeno
PYY	Péptido Tirosina Tirosina
NPY	Neuropéptido Y
PP	Polipéptido pancreático

PCR	Proteína C Reactiva
RYGB	Roux en Y bypass gástrico
SEEDO	Sociedad Española para el estudio de la obesidad
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva nocturna
SNP	(single-nucleotide-polimorphism)
SNC	Sistema nervioso central
TA	Tensión arterial
TG	Triglicéridos
TNF	Factor de necrosis tumoral
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial
SDAH	Síndrome por déficit de atención
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial

18 BIBLIOGRAFIA

- (1) Foz M. on behalf of SEEDO. Consenso 2000 para la evaluación del sobrepeso y obesidad y establecimiento de criterios de intervención para la población española. *Med Clin (Bar)* 200; 115: 587-597.
- (2) Katherine M. Flegal. Asociación of All-cause Mortality with Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories. *JAMA*, 2013-Vol 309(1) 71-82.
- (3) Eric L. Ding et al. The Metabolic Syndrome as a Cluster of Risk Factors. Is the Whole Greater Than the Sum of its Parts? *Arch Intern Med/Vol* 2010;170(5) 478-484.
- (4) Alexander Tenenbaum, Enrique Z Fisman. "The metabolic syndrome... is dead: These reports are an exaggeration. *Cardiovascular Diabetology*. 2011, 10:11.
- (5) P. Pajunen et al. The metabolic syndrome as a predictor of incident diabetes and cardiovascular events in the Health 2000 Study. *Diabetes and Metabolism* 2010; 36(5) 395-401 .
- (6) Cynthia L. Ogden, Ph. D. And Margaret D. Carroll. Division of Health and Nutrition Examination Survey. Prevalence of Overweighth, Obesity and Extreme Obesity Among Adults: United States, Trends 1960-1962 Through 2007-2008.
- (7) S.Z. Yanovski and J.A. Yanovski. Perspective. Obesity Prevalence in the United States- Up, Down, or Sideways?. *NEJM*, 2011; 364; 987-989.
- (8) Katherine M. Flegal and col. Prevalence and trends in Obesity Among US Adults, 1999-2008. *JAMA* 20, 2010-Vol 303, No 3; 235-41.
- (9) . B. Rokholm, J. L. Baker and T.I. Sorensen. The leveling off the obesity epidemic since the year 1999- a review of evidence and perspectives *Obesity reviews* 2010. 11, 835-846.
- (10) B. Xi, Y. Liang, T. He K. H. Reilly, Q. Wang, Y. Yang and J. Mi. Secular trends in the prevalence of general and abdominal obesity among Chinese adults, 1993-2009. *Obesity reviews*. march 2012; 13, 287-296.
- (11) C. Papandreu, T. Abu Mourad, C Jildeh, Z. Abdeen, A. Phillithis and N.

Tzanakis. Obesity in Mediterranean region 1997-2007: a systematic review. Obesity Reviews. (2008)), 389-399.

(12) Philip T. James, Rachel Leach, Eleni Kalamara, and Maryam Shayegi. The Worldwide Obesity Epidemic. OBESITY RESEARCH Vol. 9 Suppl. 4 November 2001. 228S-233S.

(13) Mariel M Finucane et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiológica studies with 960 country-years and 9.1 million participants. The Lancet Vol 377 February 12, 2011. 556-67.

(14) J.L. Gutierrez-Fisac. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study Obesity reviews. 2012 Apr;13(4):388-92.

(15) . F. Javier Basterra-Gortari. Tendencia creciente de la prevalencia de obesidad mórbida en España: de 1.8 a 6.1 por mil en 14 años Revista Española de Cardiología. 2011;64(5)424-6.

(16) J. A. Martínez. Prevalence of Obesity in Spain Obesity Reviews 2004 171-172. Volume 5, Issue 3, pages 171–172.

(17) . F. Javier Basterra-Gortari. Tendencias de la obesidad, diabetes mellitus, hipertensión e hipercolesterolemia en España (1997-2003). Med Clin (Barc); 129(11):405-8.

(18) Javier Aranceta-Bartrina . Prevalencia de obesidad en España. Med Clin (Barc). 2005; 125(12):460-6..

(18a) Luis Cea-Calvo, Basilio Moreno, Susana Monereo, Vicente Gil-Guillen, José V. Lozano, Juan C. Marti-Canales, et al. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en población española de 60 años o más y factores relacionados. Estudio PREV-ICTUS. Med Clin (Barc) 2008; 131(6):205-10.

(19) Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. [Obes Rev.](#) 2012 Apr;13(4):388-92.

(20) Prevalence of childhood obesity in Spain; National Health Survey 2006-2007. Nutr Hosp. 2012;27(1):154-160.

(21) E. Miqueleiz, L. Lostao, P. Ortega, JM santos, P Astasio and E Regidor.

Trends in the prevalence of childhood overweight and obesity according to socioeconomic status. Spain, 1987-2007. *European Journal of Clinical Nutrition* 2014 Feb;68(2):209-14.

(22) Lobstein, L. Baur and R. Uauy for the IASO International Obesity TaskForce Obesity in children and young people: a crisis in public health. *T. Obesity Reviews*. (2004)5 (Suppl. 1) 4-85.

(23) J.P. Chaput, L. Klingenberg A. Astrup and A.M. Sjodin. Modern sedentary activities promote overconsumption of food in our current obesogenic environment. *Obesity reviews* 2011. 12, e12-e20).

(24) Short sleep duration as a cause of obesity: myth or reality? J. P. Chaput. *Obesity reviews* 2011. 12, e2-e3.

(25) Thomas Geriner and Fredrik Backhed. Effects of the gut microbiota on obesity and glucose homeostasis. *Trends in Endocrinology and Metabolism* April 2011, Vol. 22, No 4. 117-23.

(26) N. Annalisa et al. Gut Microbioma Population: An Indication Really Sensible to Any Change in Age, Diet, Metabolic Syndrome, and Life-Style. *Mediators of Inflammation*. Volume 2014. Article ID 901308, 11 pages.

(27) Allison DB. Mentore JL Heo M et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am. J. Psychiatry* 1999.156(11): 1686-96.

(28) Chao Deng. Effects of Antipsychotic Medications on Appetite, Weight, and Insulin Resistance. *Endocrinol Metab Clin N Am* 42 (2013);42(3) 545-563.

(29) Mika Kivimaki et al. Antidepressant Medication Use, Weight Gain, and Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes care*, December 2010 Vol 33,(12), 2611-6.

(30) Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Diabetes Care* 1988; 11(7): 567-73.

(31) Salas-Salvado J et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev ESP obes* 2007: 7-48.

(32) Helen N Lyon and Joel N Hirschhorn. Genetics of common forms of obesity: a brief overview. *Am J Clin Nutr* 2005;82(suppl):215S-7S.

(33) Dina C et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and adult obesity. *Nat. Genet.* 2007; 39(6): 724-6.

(34) Cassandra Willyard. The family roots of obesity. S58. *Nature*. 17 April 2014; Vol 508(7496):S58-60.

(35) Bijal P. Trivedi. Dissecting appetite. *Nature* 2014; April 17;508(7496):S64-5.

(36) Amanda S. Bruce et al. Neural correlates of pediatric obesity. *Preventive Medicine*. (2011) 52; S29-S35.

(37) Li-Li Liu, Bao-Ming Li, Lie Yang, Yu-Wei Wang. Does dopaminergic reward system contribute to explaining comorbidity obesity and ADHD? *Medical Hypotheses* (2008) 70, 1118-1120.

(38) I Harvey J. Grill et al. Imaging Obesity: fMRI, Food Reward, and Feeding. *Cell Metabolism* December 2007; 6(6)423-5.

(39) Angelo DelParigi et al. In pursuit of neural risk factors for weight gain in humans. *Neurobiology of Aging* 26S (2005);Suppl 1: S50-S55.

(40) Moisés Vázquez Machado, Guido Ulate-Montero. Regulación del peso corporal y el apetito. *Acta Médica Costarricense*. 2010; Vol 52(2), 79-89.

(41) David B. Sarwer, Anthony N. Fabricatore. Psychiatric considerations of the massive weight loss patient. *Clinics in Plastic Surgery*. 2008;35(1):1-10.

(42) P Nowicka, P Hoglund, P Birgerstam, I Lissau, A Pietrobelli, C-E Flodmark. Self-esteem in a clinical sample of morbidly obese children and adolescents. *Acta pediátrica* 2009, 98, pp 153-158.

(43) Benedikt Amann, et al. Abnormal temperament in patients with morbid obesity seeking surgical treatment.. *Journal of affective disorders* 118(2009) 155-160.

(44) Jeremy F. Kubik, Richdeep S Gill, Michael Laffin, and Shahzeer Karmali. The impact of bariatric surgery on Psychological health. *Journal of Obesity*. Volume 2013. Article ID 837989, 5 pages.

(45) Miguel Alonso-Alonso, Álvaro Pascual-Leone. The Right Brain Hypothesis for Obesity. JAMA, 2007 April 25, -Vol 297(16):1819-22.

(46) Li-Li Liu, Bao-Min Li, Jie Yang, Yu_Wei Wang. Does dopaminergic reward system contribute to explaining comorbidity obesity and ADHD? Medical Hypotheses (2008) 70, 1118-1120.

(47) H. Ziauddeen and P.C. Fletcher. Is food addiction a valid and useful concept? Obesity Reviews. January 2013;14, 19-28.

(48) . Nora D. Volkov et al. The Addictive Dimensionality of Obesity Biol Psychiatry 2013;73:811-818.

(49) Nicole M. Avena et al. Further developments in the neurobiology of food addiction: Update on the state of the science. Nutrition 28 (2012) 341-343.

(50) Betty E. Chesler. Emotional eating: A Virtually Untreated risk Factor for Outcome Following Bariatric Surgery. The Scientific World Journal. Volume 2012, Article ID 365961, 6 pages.

(51) John Gunstad et al. Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults. Comprehensive Psychiatry. 48 (2007) 57-61.

(52) Abbe Gayle Boeka, Kristine Lee Lokken. Neuropsychological performance of a clinical sample of extremely obese individuals. Archives of CLINICAL NEUROPSYCHOLOGY.23 (2008) 467-474.

(53) Qunyan Xu, Debra Anderson, Janine Lurie-Beck. The relationship between abdominal obesity and depression in the general population: A systematic review and meta-analysis. Obesity research and Clinical Practice(2011) 5(4):e267-360.

(54) Kenneth J. Mukamal, Ichiro Kawachi Mathew Miller and Eric B. Rimm. Body Mass Index and Risk of Suicide Among Men. Arch Intern Med/ Mar 12 2007; Vol 167(5):468-75.

(55) Kenneth J. Mukamal, Christina C. Wee and Mathew Miller. BMI and Rates of Suicide in the United States: An Ecological Analisis. Obesity; October 2009; Vol 17 (10) 1946-50.

(56) C. Peterhansel, D. Petroff, G. Klinitzke, A. Kersting and B. Wagner. Risk of completed suicide after bariatric surgery: a systematic review. *Obesity Reviews*. May 2013(14) 369-382.

(57) Yung-Chieh et al. Psychiatric aspects of bariatric surgery. *Current Opinion Psychiatry* 2014, 27:374-379.

(58) Kamila Jauch-Chara, Kerstin M. Oltmanns. Obesity- A neuropsychological disease? Systematic review and neuropsychological model. *Progress in Neurobiology*.(2014);114:84-101.

(59) Jon D. Wisman and Kevin W. Capehart. Creative Destruction, Economic Insecurity, Stress, and Epidemic Obesity. *American Journal of Economics and Sociology*. July 2010; Vol 69 (3) 936-982.

(60) Vasanti S. Malik, Walter C. Willet and Frank B. Hu. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nature Reviews: Endocrinology*. 2013 (9) 13-27.

(61) Geof Rayner, Mabel Gracia, Elizabeth Young, Jose R Mauleon, Emilio Luque and Marta G Rivera-Ferre. Why are we fat? Discussions on the socioeconomic dimensions and responses to obesity. *Globalization and Health* 2010, Apr 23; 6:7.

(62) Roland Sturm. Stemming the global obesity epidemic: What can we learn from data about social and economic trends? *Public Health*. (2008) 123, 739-746.

(63) Claudia Sikorski et al. The stigma of obesity in the general public and its implications for public health- a systematic review. *BMC Public Health* 2011, 11:661.

(64) Obesity stigma: a persistent problem, a posible solution. *International Journal of Obesity*(2013) 37, 1413-1414.

(65) Hans-Olov Adami, and Dimitrios Trichopoulos. Obesity and mortality from cáncer. *New Eng. Journal Med*. 2003; April 24;348(17):1623-4.

(66) Michela Ceschi, Felix Gutzwiller, Holger Moch, Monika Eichholzer, Nicole M. Probst-Hensch. Epidemiology and pathophysiology of obesity as a cause of cancer. *SWISS MED WKLY* 2007; 137: 50-56.

(67) Stephen D. Hursting, Marcie J. Hursting. Growth signals, Inflammation, and Vascular Perturbations. Mechanistic links between Obesity, Metabolic Syndrome, and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012;32:1766-1770.

(67) Amanda Nickles fader, Lucybeth Nieves arriba, Heidi E. Frasure, Vivian E. Von Gruenigen. Endometrial cáncer and obesity: Epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecologic Oncology*. 114 (2009) 121-127.

(68) Jean-Charles Nault, Jessica Zucman-Rossi. Building a bridge between obesity, inflammation and liver carcinogénesis. *Journal of Hepatology* 2010 vol 53.777-779.

(69) Steven M. Haffner. Relationship of metabolic risk factors and development of cardiovascular disease and diabetes. *Obesity*. June 2006; Vol 14. Supplement 3:121S-127S.

(70) Beatriz Cepeda-Valery, Gregg S. Pressman, Vincent M. Figueredo and Able Romero- Corral. Impact of obesity on total and cardiovascular mortality-fact or fiction? *Nature Reviews/ Cardiology*. 2011; Apr;8(4):233-7.

(71) David E. Cummings, Stephen R. Bloom, Francesco Rubino. At the heart of the benefits of bariatric surgery. *Nature Medicine*. March 2012 Vol. 18 (3):358-9.

(72) Ian F. Godsland, Kamalini Lecomwasam, Desmond G. Johnston. A systematic evaluation of the insulin resistance syndrome as an independent risk factor for cardiovascular disease mortality and derivation of a clinical index. *Metabolism Clinical and Experimental*. 60 (2011) 1442-1448.

(73) Paul Poirier, Marc-André Cornier, Theodore Mazzone, Sasha Stiles, Susan Cummings, Samuel Klein, et al. Bariatric Surgery and Cardiovascular Risk Factors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1683-1701.

(74) Clarice D. Brown, Millicent Higgins, Karen A. Donato, Frederick C. Rohde, Robert garrison, Eva Obarzanek, et al. Body Mass Index and the Prevalence of Hypertension and dyslipidemia. *Obesity Research*; 2000 Dec; Vol. 8 (9):605-19.

(75) M. Suka, K. Yoshida, K Yamauchi. Impact of body mass index on colesterol levels of Japanese adults. *Int J Clin Pract*, July 2006, 60, 7, 770-782.

(76) Changes in Body Weight and Waist Circumference Affect Incident Hypercholesterolemia During 7 Years of Follow-up. *Obesity*. September 2008; 16 (9):2163-8.

(77) Juan Cosin Aguilar, Amparo Hernandiz Martinez, Xavier Masramon Morell, Rosa Aristegui Urrestarazu, Amparo Aguilar Llopis, José Luis Zamorano Gómez, et al. Sobre peso y obesidad en pacientes con hipertensión arterial. Estudio CORONARIA. *Med Clin (Barc)*, 2007; 129(17):641-5.

(78) Josep Redon y Empar Lurbe. Hipertensión arterial y obesidad. Editorial. *Med Clin (Barc.)*. 2007;129(17):655-7.

(79) Maria Paola Canale, Simone Manca di Villahermosa, Giuliana Martino, Valentina Rovella, Annalisa Noce, Antonino De Lorenzo, et al. Obesity-Related Metabolic Syndrome: Mechanisms of Sympathetic Overactivity. *International Journal of Endocrinology*. Volume 2013, Article ID 865965, 12 pages.

(80) Adam P. Levene and Robert D Goldin. The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty liver disease. *Histopathology*. 2012 Aug;61(2):145-52.

(81) Pierre M. Gholam, Louis Flancbaum, Jason T. Machan, Douglas A. Charney, and Donald P. Kotler. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. *American Journal of Gastroenterology* 2007; 102:399-408.

(82) Machado, Mariana V.; Coutinho, João; Carepa, Fátima; Costa, Adília; Proença, Helena; Cortez-Pinto, Helena; How adiponectin, leptin, and ghrelin orchestrate together and correlate with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012, Vol 24 (10):1166-72.

(83) Anish A. Patel, MD. Dawn M. Torres, MD and Stephen A. Harrison MD. Effect of weight loss on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin gastroenterol*. 2009; Vol 43 (10):970-4.

(84) James P. Burke, Ken Williams, Sharon P. Gaskill, Helen P. Hazuda,

Steven M. Haffner, Michael P. Stern. Rapid Rise in the Incidence of Type 2 Diabetes from 1987 to 1996. Results From the San Antonio Heart Study. Arch Intern Med; 1999; vol 159(13): 1450-6.

(85) Steven M. Haffner. Relationship of Metabolic Risk Factors and Development of Cardiovascular Disease and Diabetes. Obesity 2006; 14 Suppl 3:121S-127S.

(86) F. Soriguer et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the [Di@bet.es](#) Study. Diabetologia (2012) 55:88-93.

(87) Julio Lopez-Bastida, Mauro Boronat, Juan Oliva Moreno and Willemien Schurer. Cost, outcomes and Challenges for diabetes care in Spain Globalization and Health 2013, 9:17.

(88) Mark N. Feinglos and Susan E. Totten. Are You what You eat, or How Much You Eat? The Case of Type 2 Diabetes Mellitus. Arch Intern Med/ 2008 Vol 168 (14):1485-6.

(89) Darius Mozaffarian, Aruna Kamineni, Mercedes Carnethon, Luc Djousse, Kenneth J. Mukamal, David Siscovich. Lifestyle Risk factors and New-Onset Diabetes Mellitus in Older Adults. The Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med/ 2009 VOL 169 (8):798-807.

(90) Manish Gutch et al. Assesment of insulin sensitivity/resistance. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. Jan-Febr 2015/Vol 19. 160-164.

(91) Noriyuki Ouchi, Jennifer L. Parker, Jesse J. Lugus and Kenneth Walsh. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nature Reviews/ Immunology, 2011(2):85-97.

(92) Anubhuti and Sarika Arora. Leptin and its metabolic interactions – an update. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2008, (10) 973-993.

(93) Stefanie B Murer, Bruno H Knopfli, Isabelle Aeberli, Andreas Jung, Johannes Wildhaber, Joanne Wildhaber-Brooks and Michael B Zimmermann. Baseline leptin and leptin reduction predict improvements in metabolic variables and long-term fat loss in obese children and adolescents: a prospective study of an impatient weight-loss program. Am J Clin Nutr 2011;93:695-702.

(94) Monica C Klempel and Krista A Varady. Reliability of leptin, but not

adiponectin, as a biomarker for diet-induced weight loss in humans. *Nutrition reviews*. 2011 Vol 69(3):145-154.

(95) M Elloumi, O Ben Ounis, E Makni, E Van Praagh, Z Tabka, G Lac. Effects of individualized weight-loss programmes on adiponectin, leptin and resistin levels in obese adolescent boys. *Acta paediatrica* 2009. 98. 1487-1493.

(96) E. Klimcakova, M. Kovacikova, V. Stich and D. Langin. Adipokines and dietary interventions in human obesity. *Obesity reviews*. (2010) 11, 446-456.

(97) Saad mf et al. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin effects of gender and adiposity. *J Clinic. Endocrino. Metab.* 1998; 83(2):453-9.

(98) Shanshan Li, MD, MSc, Hyun Joon Shin, et al. Adiponectin levels and risk of type II diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, July 8,. 2009-Vol 302 (2): 179-88.

(99) Gloria Lena Vega and Scott M. Grundy. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio. *Journal of Obesity*. Vol 2013 (2013), Article ID 409679, 9 pages.

(100) Giuseppe Labruna, Fabricio Pasanini, Carmela Nardelli, Rosanna Caso, Dino F. Vitale, Franco Contaldo et al. High leptin/adiponectin ratio and serum triglycerides are associated with an “at-risk” phenotype in Young severely obese patients. *Obesity* July 2011; Volume 19 (7):1492-6.

(101) Ghrelin, leptin, adiponectin and insulin levels and concurrent and future change in overweight, postmenopausal women. *Menopause. The Journal of the North American Menopause Society*. Vol 18. No 3. 296-301.

(102) David E. Cummings and Joost Overduin. Gastrointestinal regulation of food intake. *J. Clin. Investiga.* 2007; 117(1):13-23.

(103) Tanya Keenan, et al. Relation of uric acid to serum levels of high-sensitivity C-reactive protein Triglycerides, and high-density lipoprotein Cholesterol and hepatic steatosis. *Am J Cardiol* 2012;110:1787-1792.

(104) Jeffrey C. Sirota et al. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic síndrome

features in the United States: liver ultrasound data from the national health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism Clinical and Experimental*:62(2013)392-399.

(105) William Baldwin, Steve Mcrae, George Marek, David Wymer, Varinderpal Pannu, Chris Baylis, et al. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes*, April 2011; 60(4):1258-69.

(106) Chi Pang Wen et al. Is high serum uric acid a risk marker for treatment? Examination of its independent effect in a large cohort with low cardiovascular risk. *American Journal of kidney diseases*, Vol 56, No 2 (August), 2010:pp 273-288.

(107) Paolo Mené and Giorgio Punzo. Uric acid: bystander or culprit in hipertensión and progresive renal disease? *Journal of hipertensión*. 2008, Vol 26(11):2085-92.

(108) Turgay Celik, Atila Iyisoy. Uric acid levels for the prediction of prognosis in patients with acute ST elevation myocardial infarction: A new potential biomarker. *International Journal of Cardiology*. (2010) 145(1): e21-e22.

(109) Turgay Isik, Erkan Ayhan, Mehmet Ergelen; Huseyin Uyarel. Uric acid: A novel prognostic marker for cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology*. 2012. May 3;156(3):328-9.

(110) Harald Mangge, Sielinde Zelzer, Peter Puerstner, Wolfgang J. Schnedt, Gloria Reeves, et al. Uric Acid Best Predicts Metabolically Unhealthy Obesity with Increased Cardiovascular Risk in Youth and Adults. *Obesity* 2013. Vol 21(1):E71-7.

(111) Duk-Hee Kang and Sung-Kyu Ha. Uric Acid Puzzle: Dual Role as a Anti-oxidant and Pro-oxidant. *Electrolyte Blood Press* 2014 Jun; 12(1):1-6.

(112) Dario Mirabelli, Monica Chiusolo, Daniela Ferrante, Franco Balzola, Franco Merletti and Maria L. Petroni. Long-term Mortality in a cohort of severely Obese Persons in Italy. *Obesity*. (2008). Vol 16 Number 8; 1920-1925.

(113) Luca Bussetto, Dario Mirabelli, Maria Letizzia Petroni, Marco Mazza, Franco Favretty, Gianni Segato, et al. Comparative long-term mortality after

laparoscopic adjustable gastric banding versus nonsurgical controls. *Surgery For Obesity and related Diseases*. (2007); 3; 496-502.

(114) Ted D. Adams, Richard E. Gress, Sherman C. Smith, et al. Long-Term Mortality after Gastric Bypass Surgery. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357:753-61 .

(115) Olusen A. Sowemimo et al. Natural history of morbid obesity without surgical intervention. *Surgery for obesity and Related Diseases*. (2007); 3; 73-77.

(116) Gunther Pers Pimenta, Robson Tadashi Saruwatari; Manoela Regina Alves Correa, Pedro Luis Genaro, and Jose Eduardo de Aguilar- Nascimento. Mortality, weight loss and quality of life of patients with morbid obesity: evaluation of the surgical and medical treatment after 2 years. *Arq Gastroenterol*. 2010; Jul.set; Vol 47(3);263-9.

(117) . Rachel P. Wildman, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering. *Arch Intern Med*/ 2008; Aug 11; Vol 168(15); 1617-24.

(118) Norbert Stefan et al. Identification and characterization of metabólically benign obesity in humans. *Arch Intern Med*. 2008 Aug 11;168(15):1609-16.

119) . Francisco B. Ortega, duck-chul Lee, Peter T. Katzmarzyk, Jonatan R. Ruiz, Xuemei Sui, Timothy S. Church, Steven N. Blair. The intriguing metabólically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *European Heart Journal* (2013) 34; 389-397.

(120) Durward, T.J. Hartman and S. M. Nickols-Richardson. All-cause mortality risk of metabólically healthy obese individuals in NHANES III. *C.M. Journal of obesity*. Vol 2012, Article ID 460321.

(121) Federico Soriguer et al. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. *Journal Clini Endocrinol Metab*, 2013, 98(6):2318-2325.

(122) E. Lopez-Garcia, P. Guallar-Castillon, L. Leon-Muñoz, F Rodriguez-Artalejo. Prevalence and determinants of metabólically obesity in Spain. *Atherosclerosis* . (2013); 231 152-57.

(123) Caroline K. Kramer et al. Are Metabolically Healthy Overweight and Obesity Benign Conditions? *Annals of Internal Medicine* 2013; 159:758-769.

(124) Iftikhar Alam, Tze pin Ng and Anis Larbi. Does inflammation determine whether obesity is metabolically healthy or unhealthy? The aging perspective. *Mediators of Inflammation*. Vol 2012. Article ID 456456.

(125) Fabrizio Montecucco, Francois Mach and Aldo Pende. Inflammation is a key pathophysiological feature of metabolic syndrome. *Mediators of Inflammation*. Vol 2013, Article ID135984.

(126) It is time to define metabolically obese but normal-weight(MONW) individuals. *Clinical Endocrinology* (2013) 79, 314-315.

(127) E. Lopez-García et al. Prevalence and determinants of metabolically healthy obesity in Spain. *Atherosclerosis*. (2013); 231 152-157.

(128) Antonino De Lorenzo et al. Normal-weight obese síndrome: early inflammation?. *Am J Clin Nutr* 2007;85;40-5.

(129) John A. Batsis et al. Normal weight obesity and mortality in United States subjects >60 years of age(from the Third National health and nutrition Examination Survey) *The American Journal of Cardiology*. 2013;112:1592-1598.

(130) Prognostic implications for insulin-sensitive and insulin-resistant normal-weight and obese individuals from a population-based cohort. *Am J Clin Nutr* 2012;96:962-9.

(131) P. Marques-Vidal et al. Normal weight obesity: Relationship with lipids, glycaemic status, liver enzymes and inflammation. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* (2010) 20, 669-675.

(132) D. Withrow and D. A. Alter. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct cost of obesity. *Obesity reviews*. 2010. 12, 131-141.

(133) Louise McCombie, M E J Lean, William Tigbe. Cost-effectiveness of obesity treatment. *Medicine* 2011, Vol 39. (No1) pp14-17.

(134) Y Claire Wang, Kim McPherson, Tim Marsh, Steven L Gormaker,

Martin Brown. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. Lancet. 2011 Aug 27;378(9793):815-25.

(135) Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1279-90.

(136) P. A. Dyson. The therapeutics of lifestyle management on obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010; 12:941-946.

(137) F. J. Tinahones. ¿Que está pasando con los fármacos para el tratamiento de la obesidad? *Endocrinol Nutr*. 2011;58(3):101-103.

(138) E Caveney, B. J. Caveney, R. Somaratne, J.R. Turner, and L Gourgiotis. Pharmaceutical interventions for obesity: a public health perspective. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011; 13: 490-497.

(139) Robert A Andrews. et al. Surgical management of severe obesity. *Uptodate*. Oct 2012.

(140) Melinda A. Maggard, MD, MSHS, et al. Meta-Analysis: Surgical Treatment of Obesity. *Annals of Internal Medicine*. 2005, Vol 142(7);547-59.

(141) . Anoopa A. Koshy Alexandria M. Bobe, Matthew J. Brady. Potential mechanisms by which bariatric surgery improves systemic metabolism. *Translational Research* 2013 Volume 161(2);63-72 .

(142) Neovius M et al. Health Care Use During 20 years Following Bariatric Surgery. *JAMA*, 2012 September 19;308(11);1132-41.

(143) Miguel A Rubio, Cándido Martínez, Ovidio Vidal, Álvaro Larrad, Jordi Salas-Salvado, Joan Pujol, et al. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. *Rev Esp Obes* 2004; 4;223-249.

(144) Sjostrom L et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *The New England Journal of Medicine*. 2007, Vol. 357(8);741-52.

(145) Zimmet P, et al. Bariatric surgery to treat severely obese patients with type 2 diabetes: A consensus statement. *Obesity Research and Clinical Practice*. (2011),5(1)doi:10.1016/j.orcp.2010.11.005.

(146) Simon T Adams et al. Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: what are the preoperative predictors of weight loss? *Postgrad Med J* 2013;89:411-416.

(147) Ida J. Hatoum et al. Advantages of Percent Weight Loss as a Method of Reporting Weight Loss after Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obesity* 2013; 21 (8);1519-25.

(148) A.E. Pontiroli et al. Other aspects of bariatric surgery: liver steatosis, ferritin and cholesterol metabolism. *Nutricion Hospitalaria*. 2013;28(Supl. 2):104-108.

(149) Philips ML et al. Associates of change in liver fat content in the morbidly obese after laparoscopic gastric banding surgery. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008, 10; 661-667.

(150) Helen M. Henegan et al. Effect of Bariatric Surgery on Cardiovascular Risk Profile. *Am J Cardiol* 2011;108:1499-1507.

(151) Fethi Benraouane and Sheldon E. Litwin. Reductions in cardiovascular risk after bariatric surgery. *Current Opinión in Cardiology*. 2011, 26:555-561.

(152) Antonio Iannelli, et al. Inflammation, insulin resistance, lipid disturbances, anthropometrics, and metabolic síndrome in morbidly obese patients: A case control study comparing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surgery*. 2011; 149(3);364-70.

(153) S. Ikramuddin and H. Buchwald. How bariatric and metabolic operations control metabolic syndrome. *British Journal of Surgery* 2011; 98:1339-1341.

(154) Marjorie Bastien, et al. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Progress in cardiovascular disease* (2014) 369-381.

(155) Alan J Flint et al. Body mass index, waist circumference, and risk of coronary heart disease: A prospective study among men and women. *Obesity Research and Clinical Practice* (2010) 4, e171-e181.

(156) Unab I. Khan et al. Effect of modest changes in BMI on cardiovascular disease risk markers in severely obese, minority adolescents. Obesity research and Clinical practice (2010) 4, e231-e237.

(157) Lars Sjostrom et al. Bariatric Surgery and Long- term Cardiovascular Events. JAMA. 2012 January 4; 307(1);56-65.

(158) Ramsey M Dallal et al. Longitudinal analysis of cardiovascular parameters after gastric bypass surgery. Surgery for Obesity and Related Diseases 8 (2012) 703-709.

(159) David Benaiges et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass are equally effective for reduction of cardiovascular risk in severely obese patients at one year of follow-up. Surgery for obesity and Related Diseases 7 (2011) 575-580.

(160) Marie-Eve Piche et al. Changes in predicted cardiovascular disease risk after biliopancreatic diversion surgery in severely obese patients. Metabolism Clinical and Experimental(2014) 79-86.

(161) Lillian Flores et al. Longitudinal Changes of blood pressure after weight loss: factors involved. Surgery for Obesity and Related Diseases. (2015);11(1);215-21.

(162) Marcelo W. Hinojosa et al. Resolution of Systemic Hypertension after Laparoscopic Gastric Bypass. J Gastrointes Surg (2009) 13: 793-797.

(163) Marco Raffaelli et al. Effects of Gastric Bypass Versus Diet on Cardiovascular Risk Factors. Annals of Surgery. 2014;Volume 259(4);694-9.

(163) Josep Julve et al. Bariatric surgery in morbidly obese patients improves the atherogenic qualitative properties of the plasma lipoproteins. Atherosclerosis. (2014); 234(1); 200-205.

(165) Elisa Waldmann et al. Effect of sleeve gastrectomy on postprandial lipoprotein metabolism in morbidly obese patients. Lipids in Health and Disease. 2013, Jun 1;12:82.

(166) Shira Zelberg-Sagi et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven year prospective follow-up.

Journal of Hepatology 2012 vol. 56- 1145-1151.

(167) Yuki Yoshi Sada, et al. Intrahepatic lipid content is linked to insulin resistance in obese subjects. *Obesity Research and Clinical Practice* (2011) 5, e129-e136.

(168) Yoshihiro Kamada et al. Visceral Obesity and Hypoadiponectinemia are Significant Determinants of Hepatic Dysfunction. An Epidemiologic Study of 3827 Japanese Subjects. *J Clin Gastroenterol.* 2009; Number 10, November/December ;43(10);995-1000.

(169) Hans-Erik Johansson et al. Platelets Counts and Liver Enzymes after Bariatric Surgery. *Journal of Obesity.* Volume 2013. Article ID 567984. 5 Pages.

(170) Manuel Ferrer Márquez et al. Prevalencia y factores asociados a la esteatohepatitis no alcohólica en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica *Cir Esp.* 2008;84(6):313-17.

(171) Manuel Ferrer Márquez et al. Influencia de la cirugía bariátrica en esteatosis hepática no alcohólica. Evaluación histológica. *Cir Esp.* 2009;86(2): 94-100.

(172) Mathias Bluher et al. Two Patterns of Adipokine and Other Biomarker Dynamics in a Long-Term Weight Loss Intervention. *Diabetes Care*, 2012; 35(2);342-9.

(173) Brian K. McFarlain et al. Mexican American Children Have Differential Elevation of Metabolic Biomarkers Proportional to Obesity Status. *JPGN* 2013;57: 718-721.

(174) Shanshan Li et al. Adiponectin Levels and Risk of Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2009;302(2):179-188.

(175) Monika Siegrist et al. Leptin, adiponectin, and short-term and long-term weight loss after a lifestyle intervention in obese children. *Nutrition* 29 (2013) 851-857.

(176) Liolia Zabrocka et al. BMI Is the Main Determinant of the Circulating Leptin in Women after Vertical Banded Gastroplasty. *Obesity Research* . March 2004. Vol 12 (3);505-12.

(177) Bettina Woelnerhanssen et al. Effects of postbariatric surgery weight loss on adipokines and metabolic parameters: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy, a prospective randomized trial. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 7 (2011) 561-568.

(178) R. S. Rao et al. Insulin resistance and bariatric surgery. *Obesity Reviews*. (2012) 13. 316-328.

(179) Assumpta Caixas. Diabetes remisión after bariatric surgery: Wich are the mechanisms. *Endocrinol Nutri* 2012; (59) 4: 225-226.

(180) Marcos Bruna et al. Estudio prospectivo de los valores de hormonas y péptidos relacionados con el metabolismo glucolipídico en pacientes obesos mórbidos sometidos a una gastrectomía vertical. *Cirugía Española* 2014.92(3): 175-181.

(181) Leona Plum et al. Comparison of Glucostatic Parameters After Hypocaloric Diet or Bariatric Surgery and Equivalent Weight Loss. *Obesity* . November 2011. Volume 19 (11);2149-57.

(182) Wei-Jei Lee et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy for diabetes treatment in nonmorbidly obese patients: Efficacy and change of insulin secretion. *Surgery* 2010. Volume 147 (5);664-9.

(183) David Benaiges et al. Sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass are equally effective in correcting insulin resistance. *International Journal of Surgery* (2013); 11; 309-313.

(184) David Benaiges et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass are equally effective for reduction of cardiovascular risk in severely obese patients at one year of follow up. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 7 (2011) 575-580.

(185) Giuseppe Curro et al. Plasma insulin and glucose time courses after biliary pancreatic diversion in morbidly obese patients with and without diabetes. *The American Journal of Surgery* (2012) 204, 180-186.

(186) Elizabeth Selvin et al. The Effect of Weight Loss on C-Reactive Protein. A Systematic Review. *Arch Intern Medicine* 2007. Vol 167(1);31-9.

(187) Gary D. Miller et al. Serial changes in inflammatory biomarkers after

Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 7 (2011) 618-627.

(188) A.E. Pontiroli et al. Other aspects of bariatric surgery: liver steatosis, ferritin and colessterol metabolism. *Nutrición Hospitalaria*. 2013;28(Supl. 2):104-108.

(189) Tanya Keenan et al. Relation of Uric Acid to Serum Levels of High-Sensitivity C- Reactive Protein, Triglicerides, And High-Density Lipoprotein Cholesterol and Hepatic Steatosis. *Am J Cardiol* 2012;110:1787-1792.

(190) Hyon K Choi et al. Bariatric surgery as urate-lowering therapy in severe obesity.. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:791-793.

(191) Ary Serpa Neto et al. Relation of uric acid with components of metabolic syndrome before and after Roux-en-Y gastric bypass in morbidly obese subjets. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55:38-45.

(192) Nicola Dalbeth, et al. Effect of bariatric surgery on the inflammatory response to monosodium crystal: a prospective study. *Ann Rheum Di Spetember* 2013; 72 (9);1583-4.

(193) Héctor Romero-Talamás, et al. The effect of bariatric surgery on gout: a comparative study. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2014; 10(6);1161-5.

(194) Nicola Dalbeth et al. Impact of bariatric surgery on serum urate targets in people with morbid obesity and diabetes: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:797-802.

(195) T Handjieva-Darlenska et al. Initial weight loss on an 800-kcal diet as a predictor of weight loss succes after 8 weeks: the Diogenes study. *European Journal of Clinical Nutrition* (2010) 64, 994-999.

(196) U Cuntz et al. Predictors of post-treatment weight reduction after in-patient behavioral therapy. *International journal of Obesity* (2001) 25, Suppl 1, S99-S101.

(197) Elissa Finkler et al. Rate of Weight Loss Can Be Predicted by Patient Characteristics and Intervention Strategies. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. January 2012. Volume 112- Number 1.

(198) Alessandro Mor et al. Weight loss at first postoperative visit predicts long term outcome of Roux-en-Y gastric bypass using Duke weight loss surgery chart. *Surgery for obesity and related Diseases*. 8 (2012) 556-560.

(199) Ai-Xuan L. Holterman et al. Patterns of surgical weight loss and resolution of metabolic abnormalities in superobese bariatric adolescents. *Journal of Pediatric surgery* (2012) 47, 1633-1639.

(200) Gitana Scozzari et al. Age as a Long Prognostic Factor in Bariatric Surgery. *Annals of Surgery*. 2012. Volume 256(5);724-8.

(201) D M Thomás. Modeling in clinical nutrition: does it add to patient care? *European journal of Clinical Nutrition* (2013) 67; 555-557.

(202) Juan Eduardo Contreras et al. Correlation Between Age and weight Loss after Bariatric Surgery. *Obes Surg* (2013) 23:1286-1289.

(203) Maria E Valera-Mora et al. Predictors of weight loss and reversal of comorbidities in malabsorptive bariatric surgery. *Am J Clin Nutri* 2005;81:1292-97.

(204) John P. Szczepaniak et al. A Simpler Method for Predicting Weight Loss in the First Year after Roux-en-Y Gastric Bypass. *Journal of Obesity*. Volume 2012, Article ID 195251, 5 pages.

(205) Louis J Aronne. Cardiovascular Risk Reduction: Focus on Managing Cardiometabolic Risk Factors. *Obesity*. 2006. Vol 14 Supplement june 119S-120S.

(206) Andrew Kennedy-Dalby et al. Weight loss and metabolic outcomes of bariatric surgery in men versus women- A matched comparative observational cohort study. *European Journal of Internal Medicine* 25 (2014) 922-925.

(207) Antonio Iannelli et al. Inflammation, insulin resistance, lipid disturbances, anthropometrics, and metabolic syndrome in morbidly obese patients: A case control study comparing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surgery*. March 2011. 149(3);364-70.

(208) A. Iannelli et al. Evolution of low-grade systemic inflammation,

insulin resistance, anthropometrics, resting energy expenditure and metabolic syndrome after bariatric surgery: A comparative study between gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Journal of Visceral Surgery* (2013) 150, 269-275.

(209) John A. Batsis et al. The Effect of Bariatric Surgery on the Metabolic Syndrome: A Population-based, Long-term Controlled study. *Mayo Clin Proc.* 2008 August; 83(8):897-907.

(210) M Jr, Afendy M, Chan O, et al. Metabolic Syndrome after laparoscopic bariatric Surgery. *Obes Sur* (2008) 18: 1278-1286.

(211) Tim R. Nagy et al. Serum Leptin Concentrations and Weight Gain in Postobese, Postmenopausal Women. *Obesity Research*. Vol. 6 No. 4 July 1998: 257-261.

(212) Leo K Niskanen et al. Serum leptin in obesity is related to gender and body fat topography but does not predict successful weight loss. *European Journal of Endocrinology* (1997). 137:61-67.

(213) Leo K Niskanen et al. Serum leptin in obesity is related to gender and body fat topography but does not predict successful weight loss. *European journal of Endocrinology* (1997) 137 61-67.

(214) Vanessa Van Harmelen et al. Leptin Secretion from Subcutaneous and Visceral Adipose tissue in Women. *Diabetes*. June 1998. Vol 47(6),913-7.

(215) Stefanie B. Murer et al. Baseline leptin and leptin reduction predict improvements in metabolic variables and long-term fat loss in obese children and adolescents: a prospective study of an inpatient weight-loss program. *Am J Clinical Nutrition* 2011; 93:695-702.

ANEXO 1

GRAFICO 1

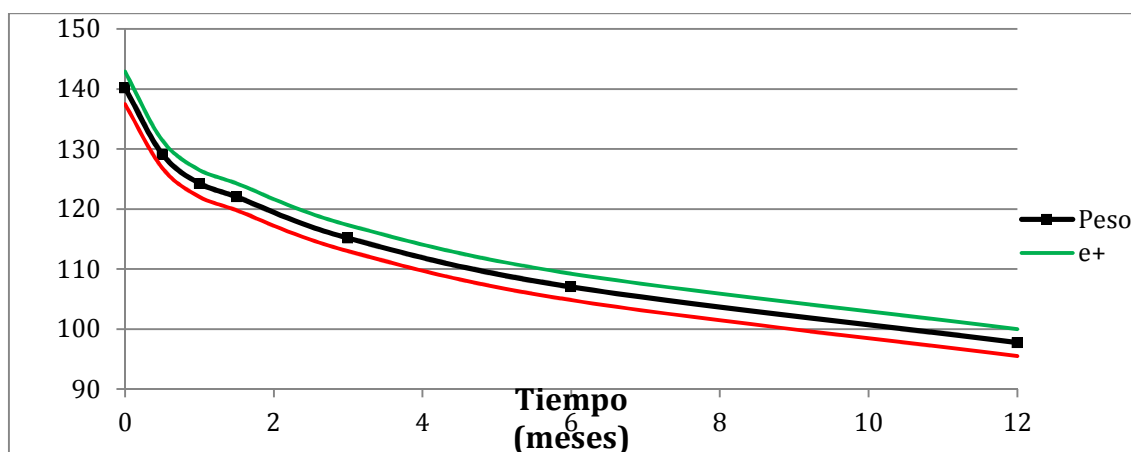


Grafico del peso durante el periodo de observación. Las líneas superior e inferior corresponden a \pm SE

GRAFICO 2

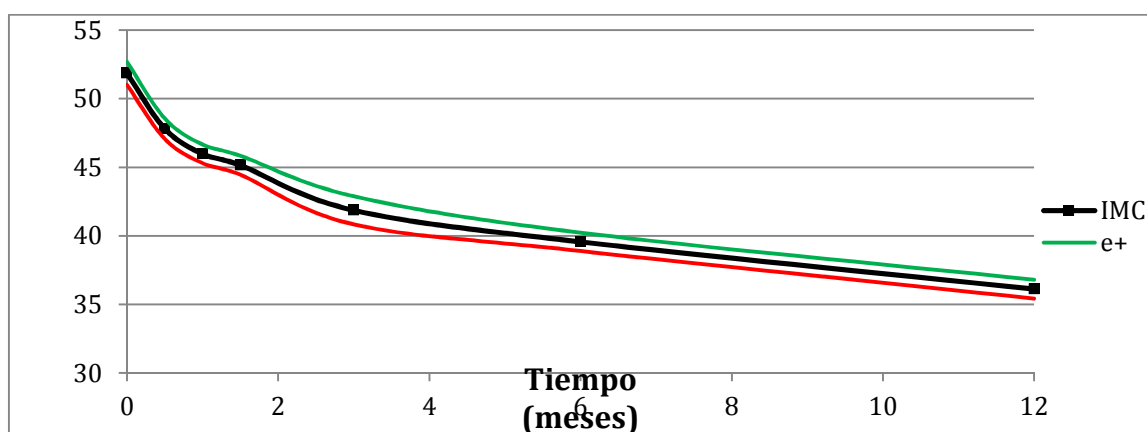


Grafico que muestra el IMC. Las líneas superior e inferior corresponden a \pm SE.

GRAFICO 3

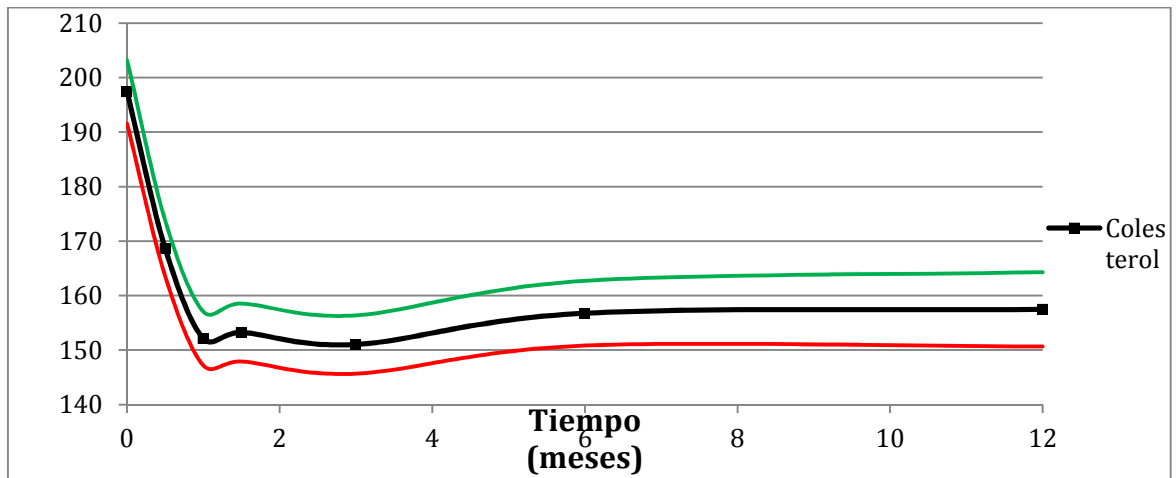


Grafico que muestra la evolución de los niveles de colesterol. Las líneas superior e inferior corresponden a \pm SE.

GRAFICO 4

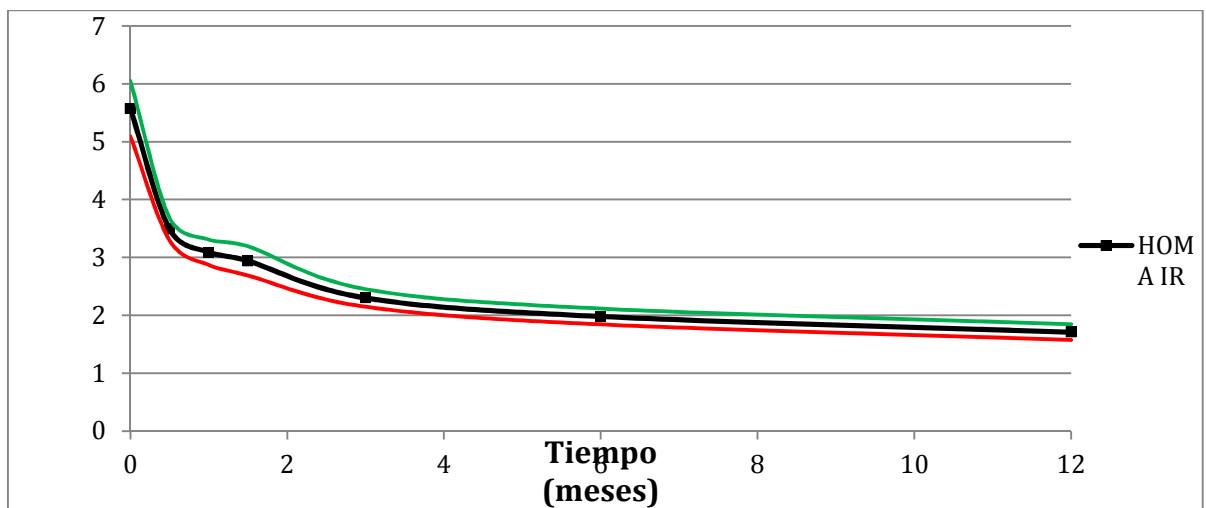


Grafico que muestra la evolución de los niveles de HOMAIR. Las líneas superior e inferior corresponden a \pm SE.

GRAFICO 5

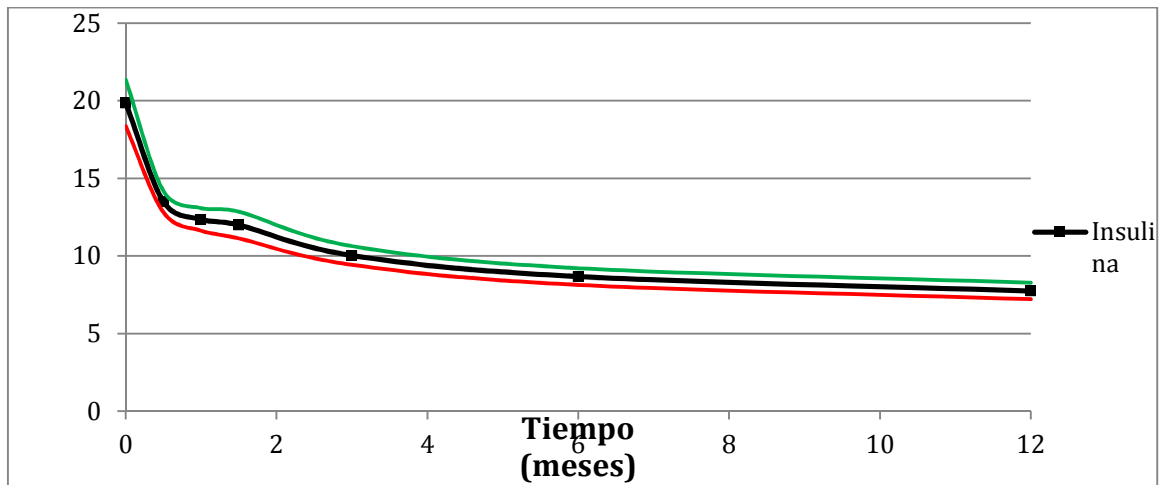


Grafico que muestra la evolución de los niveles de Insulina. Las líneas superior e inferior corresponden a \pm SE.

GRAFICO 6

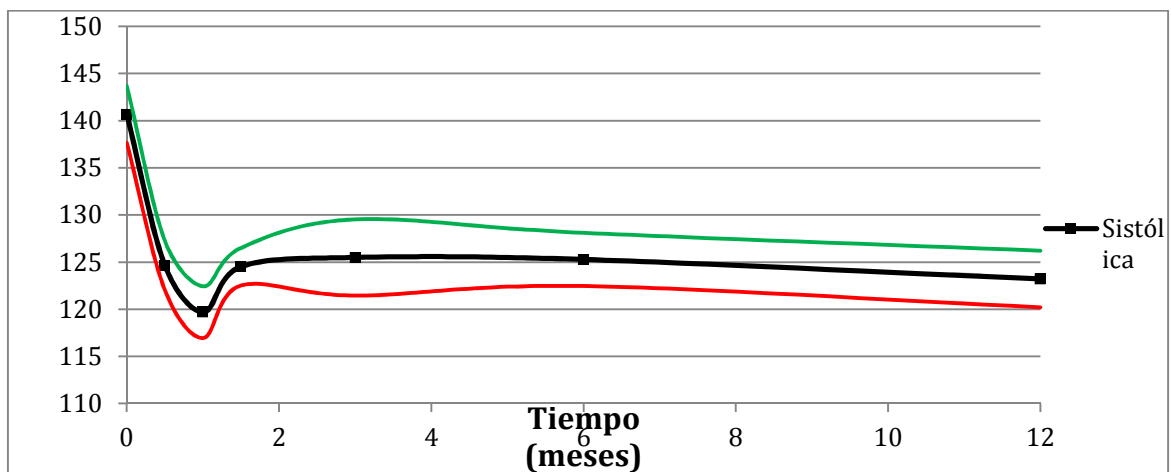


Grafico que muestra la evolución de los niveles de TA sistólica. Las líneas superior e inferior corresponden a \pm SE.

GRAFICO 7

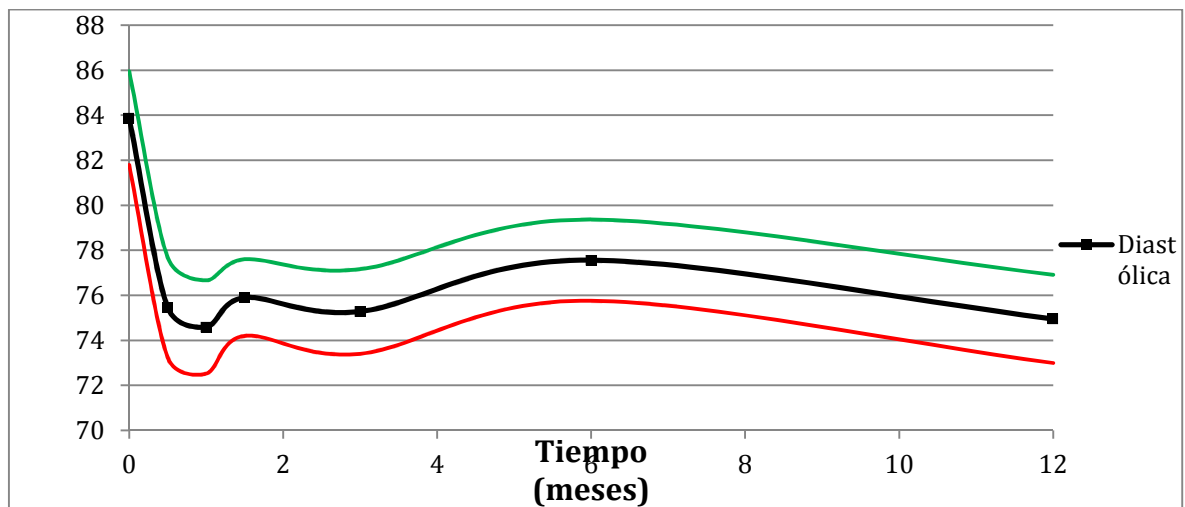


Grafico que muestra la evolución de los niveles de TA diastólica. Las líneas superior e inferior corresponden a \pm SE.

GRAFICO 8

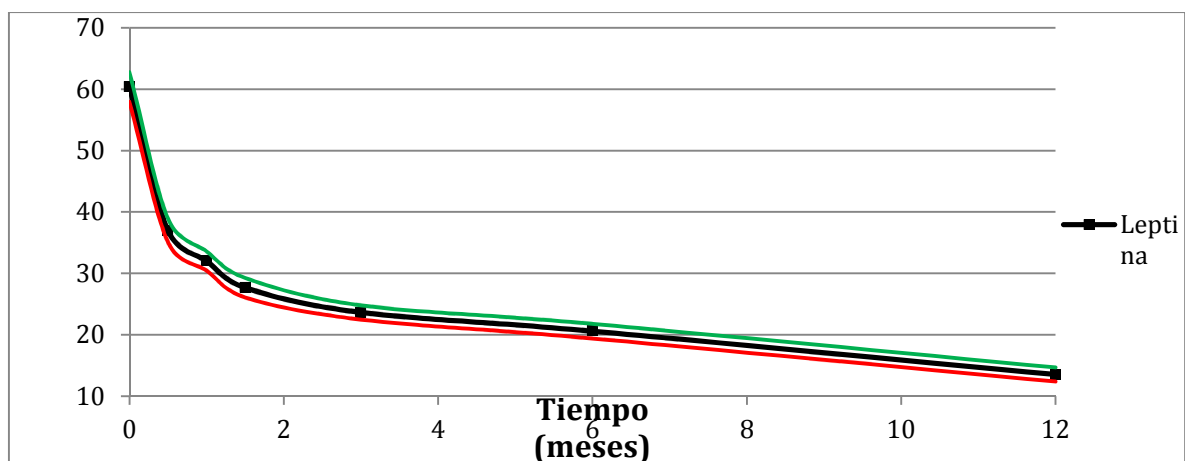


Grafico que muestra la evolución de los niveles de Leptina. Las líneas superior e inferior corresponden a \pm SE.

GRAFICO 9

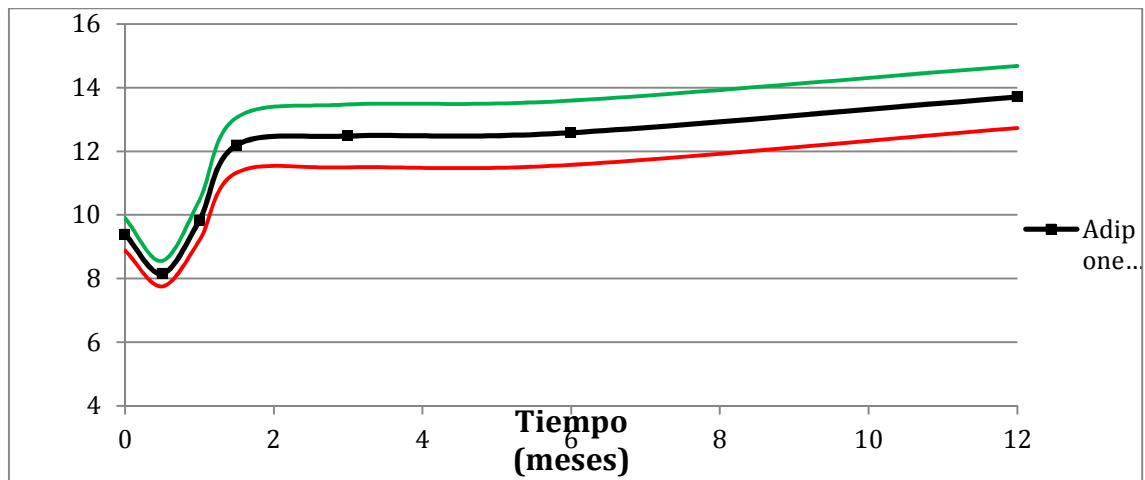


Grafico que muestra la evolución de los niveles de Adiponectina. Las líneas superior e inferior corresponden a \pm SE.